



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

RIVISITAZIONE DELLA MISURAZIONE DEL DOLORE

Candidato:

Nora Terrasini

Relatori:

Prof. Francesco Giunta

Dott.^{ssa} Adriana Paolicchi

Anno Accademico 2006-2007

SOMMARIO

RIVISITAZIONE DELLA MISURAZIONE DEL DOLORE.....	1
SOMMARIO.....	2
INTRODUZIONE	4
LA PERCEZIONE DEL DOLORE.....	10
CENNI DI FISIOPATOLOGIA DEL DOLORE	13
IL SISTEMA NOCICETTIVO:	14
RISPOSTE ALLO STIMOLO NOCIVO:	15
MECCANISMI MOLECOLARI DI ATTIVAZIONE E SENSIBILIZZAZIONE DEI NOCICETTORI:.....	17
RECETTORE TRPV1:	18
CANALI DEL SODIO E ASICs:	20
RECETTORI DEI MEDIATORI DELL'INFIAMMAZIONE:	21
RECETTORI PER NEUROPEPTIDI E RECETTORI ADRENERGICI:	22
MECCANISMI COINVOLTI NELLA GENERAZIONE DI SCARICHE ECTOPICHE DOPO DANNO NERVOSO:.....	23
PROCESSO NOCICETTIVO A LIVELLO SPINALE:	25
PROIEZIONE DEI NEURONI NOCICETTIVI DEL MIDOLLO SPINALE ALLE STAZIONI SUPERIORI:	27
PLASTICITÀ DEL PROCESSO NOCICETTIVO NEL MIDOLLO SPINALE:	28
TRASMISSIONE SINAPTICA DELLO STIMOLO NOCICETTIVO NELLE CORNE DORSALI	30
EVENTI MOLECOLARI COINVOLTI NELL'IPER-ECCITABILITÀ SPINALE.....	32
GRIGIO PERIACQUEDUTTALE E NUCLEI DEL TRONCO ENCEFALICO.....	33
CAMBIAMENTI DELLA INIBIZIONE E FACILITAZIONE DISCENDENTE DURANTE L'INFIAMMAZIONE	33
CAMBIAMENTI DELLA INIBIZIONE E FACILITAZIONE DISCENDENTE NEL DOLORE NEUROPATICO.....	33
GENERAZIONE DI UNA RISPOSTA COSCIENTE AL DOLORE NEL SISTEMA TALAMO CORTICALE	34
LA MISURAZIONE DEL DOLORE.....	36
SCALE UNIDIMENSIONALI	38
SCALA VERBALE (VERBAL RATING SCALE VRS):	38
SCALA NUMERICA (NUMERIC RATING SCALE NRS):	39
SCALA ANALOGICO VISIVA (VISUAL ANALOGUE SCALE VAS).....	41
SCALE MULTIDIMENSIONALI	42
MC GILL PAIN QUESTIONAIRE:	42
VERSIONE ITALIANA DEL MC GILL PAIN QUESTIONAIRE	43
BRIEF PAIN INVENTORY:	44
SELEZIONE DELLA VERSIONE ITALIANA DEL BRIEF PAIN INVENTORY:.....	46

MISURAZIONE PSICOFISICA:.....	46
DIARIO DEL DOLORE:.....	47
SCALE PER LA MISURAZIONE DEL DOLORE NEI BAMBINI.....	47
PIPP PROFILO DEL DOLORE NEL PREMATURO:.....	48
MISURAZIONE OBIETTIVA DEL DOLORE (OBJECTIVE PAIN SCALE – OPS 4 ITEMS):	48
FACE PAIN SCALE:	49
CHEOPS:	49
PCA (PATIENT CONTROLLED ANALGESIA:	50
APPLICAZIONI NELLA CLINICA DELLE SCALE PER LA MISURAZIONE DEL DOLORE	51
SCOPO DELLO STUDIO	52
MATERIALI E METODI.....	53
RISULTATI.....	61
CONCLUSIONI.....	67
BIBLIOGRAFIA.....	68

INTRODUZIONE

Il dolore è un sintomo e non un segno. Il riportare l'entità del dolore usando la tradizionale scala 0-10 (dove 0 è nessun dolore e 10 è massimo dolore immaginabile) è limitata per varie ragioni. È una scala di Likert e come tale, è uno strumento di misurazione ordinale. In altre parole non possiamo affermare che la differenza tra 2 e 5 è la stessa di quella tra 6 e 9. È anche meno probabile che il 5 di un paziente sia simile a quello di un altro (*R.A. Kozol, Anthony Voytovich, 2007.*). Le limitazioni delle scale di Likert sono state evidenziate da vari autori. (*Pell G., 2005; Jamieson S., 2004.*).

Il dolore, essendo un'esperienza molto personale, è infatti il risultato dell'azione di vari fattori (*Williams et al. 1968.*) che sono spesso difficili da determinare. Il dolore post-operatorio, in particolare, è influenzato da fattori fisiologici, affettivi, cognitivi, socio-culturali e comportamentali (*Melzack R., Wall PD, 1965; Loser JD, Melzack R. 1999; Soderberg K. Sundstrom, Poromaa, Nyberg, Backstrom, and Nordh, 2006; Robinson, Gagnon, Riley and Price 2003.*).

Il sesso può influenzare la percezione del dolore e se noi consideriamo il genere femminile, ci sono studi che mostrano che i cambiamenti nella concentrazione sierica degli ormoni sessuali che si riscontrano normalmente durante il ciclo mestruale influenzano la sensazione dolorosa provocata da una energetica stimolazione fredda (*Stening K, Eriksson O, Wahren O, Berg G, Hammar M, and Blomqvist A, 2008.*).

La soglia di percezione termica fredda alla mammella risulta significativamente minore nella fase follicolare tardiva e media luteale, rispetto alla fase follicolare precoce (*Söderberg K, Sundström Poromaa I, Nyberg S, Bäckström T, and Nordh E., 2006.*).

Per stimoli dolorosi ripetuti le donne mestruate mostrano un aumento della tolleranza e della soglia laddove gli uomini presentano solo un modico aumento nel livello di soglia del dolore, suggerendo una differenza sessuale nell'adattamento agli stimoli dolorosi negli uomini e nelle donne (*Kowalczyk W. J, Evans S. M, Bisaga A, M, Sullivan M. A, and Comer S.D, 2006.*). Altri autori sono arrivati a simili conclusioni studiando la soglia del dolore da pressione a livello dei muscoli interossei dorsali (*Chesterton L. S,*, Barlasb P, Fosterb N.E, Baxterc G.D, Wright C.C., 2003.*).

Anche il condizionamento e la distrazione dal fenomeno dolore e persino il guardare *videoclips* di soggetti che sperimentano una sensazione dolorosa influenzano in maniera differente gli osservatori a seconda che siano uomini o donne. (*Robinson M.E, and Wise E.A, 2004.*).

Rotton and Shats (1996), in particolare, in uno studio su 78 pazienti hanno valutato gli effetti della visione nel post-operatorio di un film comico, di un film serio, della possibilità di scegliere o meno il film da guardare e qualora venisse data semplicemente un'aspettativa positiva. I films comici riducevano la richiesta di farmaci e quando combinati con un'aspettativa positiva erano associati ad un'intensità di dolore ridotta. Quando al paziente non veniva data possibilità di scelta, l'uso della PCA (*Patient Controlled Analgesia*) da parte dei partecipanti aumentava, suggerendo che la possibilità di scegliere rappresentava un fattore efficace nel determinare la distrazione dal dolore.

Le differenze nella percezione del dolore tra uomini e donne sono state evidenziate anche in altri studi dove venivano ricercate specifiche sensazioni dolorose come in uno studio per valutare 24 differenti punti di pressione (simmetricamente localizzati), rappresentanti i "18 *tender points*" per la

diagnosi di fibromialgia e 6 punti di controllo. Differenze di sesso sono state trovate nella soglia del dolore per tutti i punti e le misure determinate, le donne mostravano inoltre una soglia di dolore minore rispetto agli uomini (*Garcia E, Godoy-Izquierdo D, Godoy J F., Perez M, & Lopez-Chicheri, 2007*).

È stato anche indagato quanto la percezione del dolore possa essere inficiata da una prova fisica estrema. È stato valutato il dolore in 21 atleti partecipanti ad una competizione podistica (2005 Western States 100 Mile Endurance Run) e in 11 soggetti di controllo che assistevano alla gara ma non correvano. I corridori più veloci della gara (100-miglia pari a 161-km) così definiti in base ad un *cut-off time* stabilito prima della gara hanno sperimentato rispetto ai corridori più lenti un'analgesia indotta dallo stress dell'esercizio fisico. In letteratura è noto che l'esercizio fisico può determinare analgesia, ma gli autori non si aspettavano una differenza tra corridori più lenti e più veloci. Una spiegazione potrebbe essere che i corridori più lenti erano incapaci di mantenere un'intensità di esercizio abbastanza alto durante le fasi più avanzate della gara (*Hoffman MD, Lee J, Zhao H, Tsodikov A, 2007*).

Anche l'ipnosi tesa a suscitare emozioni positive o negative può influenzare in maniera differente la percezione del dolore e il desiderio di *pain relief*. (*Rainville P., Viet Huynh Bao Q., Chrétien P., 2005*.)

La soglia del dolore dei bambini e la loro mimica facciale come reazione al dolore è condizionata dalla sperimentazione del dolore da parte della mamma (*Goodman J.E, McGrath P.J., 2003*.)

Anche l'età è un fattore condizionante importante. La soglia del dolore (PTs) di 60 volontari equamente distribuiti tra giovani (20-35 anni), soggetti di mezza età (40-55 anni) e anziani (60-75 anni) in buona salute è stata valutata prima e durante una prova di stimolazione dolorosa col freddo. La soglia del dolore (PTs), come già evidenziato da una precedente meta-analisi (*Helme RD, Gibson SJ., 2001*.), aumenta con l'età; tuttavia gli studi compresi in questa analisi non comprendevano gruppi di soggetti di mezza età. Con questo studio si dimostra allora che intorno a 50 anni viene raggiunto una sorta di plateau, in quanto il gruppo dei soggetti di mezza età presenta una soglia del dolore che è più alta rispetto a quella del gruppo dei giovani ma uguale a quella del gruppo degli anziani. I cambiamenti nella percezione del dolore e la modulazione endogena del dolore arriva prima rispetto a quanto suggerito in studi precedenti (*Larivière M, Goffaux P, Marchand S, and Julien N., 2007*).

Inoltre, l'analgesia correlata all'essere fumatori e stressati è influenzata dal sesso e dalla modalità di dolore. La percezione ridotta di dolore nei fumatori e l'assenza di una relazione tra meccanismi regolatori endogeni e sensibilità del dolore può riflettere una risposta di mal adattamento al fumo cronico. (*Girdler S.S, Maixner W, Naftela H.A, Stewart P.W, Moretz R.L, Light K.C., 2005*.)

Ascoltare la musica preferita in particolare può provvedere a determinare una distrazione affascinante capace di ridurre la percezione del dolore aumentando in maniera significativa la tolleranza se paragonata ad un'altra prova di distrazione di tipo cognitivo (calcoli aritmetici per esempio) (*Mitchell L.A, MacDonald R. A.R., Brodie EE. 2006*).

È possibile anche che molti altri fattori condizionanti la percezione del dolore esistano e che noi non conosciamo. Dunque, alla luce di quanto detto, come possiamo valutare il dolore post-operatorio?

Sembra facile a dirsi, basterebbe chiedere al paziente qual è il suo dolore. Sfortunatamente non è così, perché non c'è una diretta relazione tra malattia fisica e intensità del dolore. Il dolore è un sintomo e non un segno, è una mera descrizione soggettiva dello stato di malessere del paziente e in

quanto tale può essere difficile da comunicare. Il paziente e il suo medico spesso non parlano la stessa “lingua” e hanno esperienze e aspettative differenti (*Keefe FJ, Williams DA., 1992.*).

Non è possibile quantificare oggettivamente il dolore. Così la valutazione del dolore dipende dalla comunicazione verbale e comportamentale e la sua misura deve includere la valutazione della parte somatica, dell'umore e del comportamento che il paziente assume per fronteggiare il dolore. (*Turk DC, Meichenbaum D., 1989.*)

Infine un'importante limitazione è la difficoltà ad esprimere il dolore a parole. La parola “dolore” contiene in se stessa due differenti e opposti significati nelle varie lingue: dolore fisico, facilmente intuibile, o dolore psichico come per la morte di una persona amata.

Il fatto che le nostre conoscenze circa il dolore non siano complete complicano ulteriormente le cose. C'è una sorta di controversia attorno alla farmacologia del dolore (*Besson J.M., 1999.*).

Non esiste una unica molecola magica che cancella il dolore. Attualmente noi supponiamo che la migliore terapia del dolore è la terapia multi-modale che consiste nell'uso di più farmaci con differenti meccanismi d'azione e con differenti vie di somministrazione (*Kehlet, H., Dahl et Al., 1993.*) e ciò deriva dal fatto che più vie sono coinvolte nell'insorgenza del dolore (*Besson J.M., 1999, Melzack R, Wall PD., 1965.*).

Fatto questo preambolo, è naturale chiedersi quanto sia possibile considerare adeguato il nostro trattamento e la nostra valutazione del dolore. Possiamo migliorare la valutazione del dolore mediante un modo semplice e veloce? È possibile prevenire il dolore post-operatorio severo?

La letteratura è ricca di studi circa la valutazione del dolore post-operatorio e soprattutto della ricerca della soglia del dolore mediante stimoli dolorosi indotti sperimentalmente come per esempio la stimolazione elettrocutanea con intensità progressivamente crescente (*Nielsen P. R., Nørgaard, L, Rasmussen S., and Kehlet, H., 2007.*), lo stimolo termico caldo (*Granot M., Lowenstein L, Yarnitsky D, Tamir A, Zimmer EZ., 2003.*), stimolo termico freddo (37) etc.

In particolare *Granot e Coll. (2003)* hanno condotto uno studio per determinare se la valutazione pre-operatoria della percezione sperimentale del dolore mediante test quantitativi sensitivi potevano predire il livello di dolore dopo taglio cesareo. Prima dell'intervento chirurgico e dopo un adeguato training per far familiarizzare le pazienti col metodo di valutazione, un dispositivo termico, capace di produrre calore, era applicato sulla superficie volare dell'avambraccio dell'arto non dominante. La temperatura era aumentata da un livello di 32°C in su con una frequenza di 1°C/s. L'intervallo tra gli stimoli era di 5 secondi. Alle donne era chiesto di indicare il punto di transizione in corrispondenza del quale la sensazione di calore non dolorosa cambiava e diventava una sensazione di calore dolorosa e lo comunicavano premendo un bottone. I risultati hanno confermato l'ipotesi degli Autori e cioè che il dispositivo in studio (*Thermal Sensory Analyzer TSA-2001; Medoc, Ramat-Yisai, Israel*), consente di predire il dolore acuto post-operatorio. *Strulov et al (2007)* hanno condotto un altro studio utilizzando un dispositivo simile.

Yung-Wei Hsu, et al (2005) hanno condotto uno studio analogo ma utilizzando un dispositivo differente capace di evocare un dolore da pressione. Il fine di tale studio era valutare se il dolore da pressione testato pre-operatoriamente mediante l'algometro suddetto era predittivo o meno di dolore postoperatorio. Il dispositivo, un algometro elettronico di pressione (*Somedic AB, Sollentuna, Sweden*) con una superficie di 1 cm² era applicato sul polpastrello del terzo dito della mano destra, e la pressione era aumentata alla velocità di 30 kPa/s. Ai pazienti era chiesto di premere un bottone quando cominciavano a sentire dolore (soglia del dolore) e quando non ce la facevano più a

soportare il dolore (tolleranza). Per far familiarizzare i pazienti con il metodo di valutazione veniva eseguito un training pre-operatorio. Anche in questo caso si è visto che il dolore sperimentale poteva predire il dolore severo.

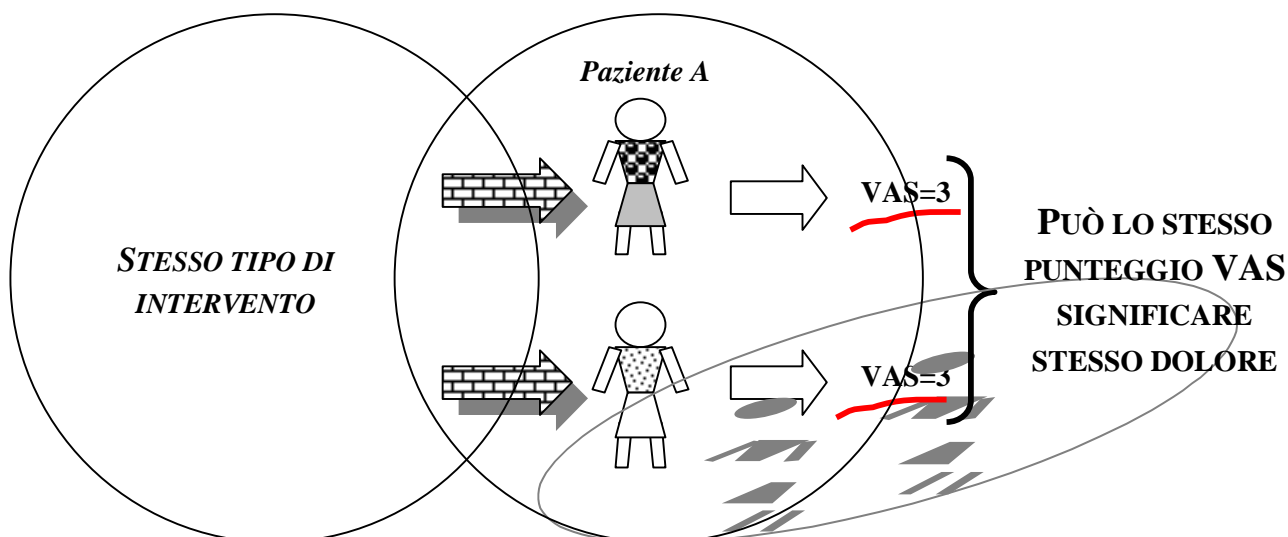
Da quanto detto emerge che ci sono molti studi che hanno sviluppato un metodo sperimentale per riprodurre il dolore allo scopo di individuare la soglia del dolore, la tolleranza ecc. Ma quanti studi possono essere considerati attuabili routinariamente? È accettabile un training per i pazienti prima della chirurgia?

Il trattamento del Dolore Post-operatorio (DPO) rimane un importante problema nonostante i grandi progressi nella comprensione della fisiologia del dolore acuto. L'intensità del dolore acuto può predire il rischio di sviluppo di uno stato doloroso cronico post-chirurgico. (*Kehlet H, Wilmore DW., 2002; Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM, 2002.*), conseguentemente può essere importante identificare pre-operatoriamente i pazienti che potrebbero sperimentare un dolore post-operatorio severo, perché potremmo fornirgli un trattamento analgesico più aggressivo rispetto a quello standardizzato. Studi precedenti hanno focalizzato l'attenzione sul livello di dolore pre-operatorio, tipo di chirurgia, sesso, età, livello di ansia. (*Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, Kehlet H., 2001; Kalkman CJ, Visser K, Moen, J et al., 2003.*). Abbiamo bisogno di un test più semplice e veloce per valutare il dolore pre-operatoriamente senza training che è spesso difficile da effettuare. Questo test ideale deve dare le informazioni che vogliamo senza alcuna rielaborazione.

Oggetto di questa tesi è lo sviluppo di un metodo che a nostro parere nella sua semplicità e praticità raccoglie idealmente tutte le caratteristiche suddette. Questo test, completamente elaborato da noi, è stato denominato Syringe Pen Test in quanto viene utilizzata una syringe pen che è comunemente usata dai pazienti diabetici per eseguire lo stick glicemico. È dotato di una rotella regolabile che spinge con la stessa forza la molla che fa scattare la lancetta per eseguire lo stick, insomma un gesto semplice e riproducibile. Riportiamo qui di seguito un esempio esplicativo dell'applicabilità e delle potenzialità del Syringe pen Test.

Esempio:

2 pazienti sono sottoposti allo stesso tipo di intervento chirurgico e valutano il proprio dolore mediante la Scala VAS (*Visual Analog Scale*). Se questi 2 pazienti esprimono lo stesso punteggio VAS possiamo pensare che abbiano lo stesso dolore?



Medesimo

punteggio VAS postoperatorio per lo stesso tipo di intervento chirurgico. Può lo stesso VAS post-operatorio significare stesso dolore? Ci può essere il rovescio della medaglia...

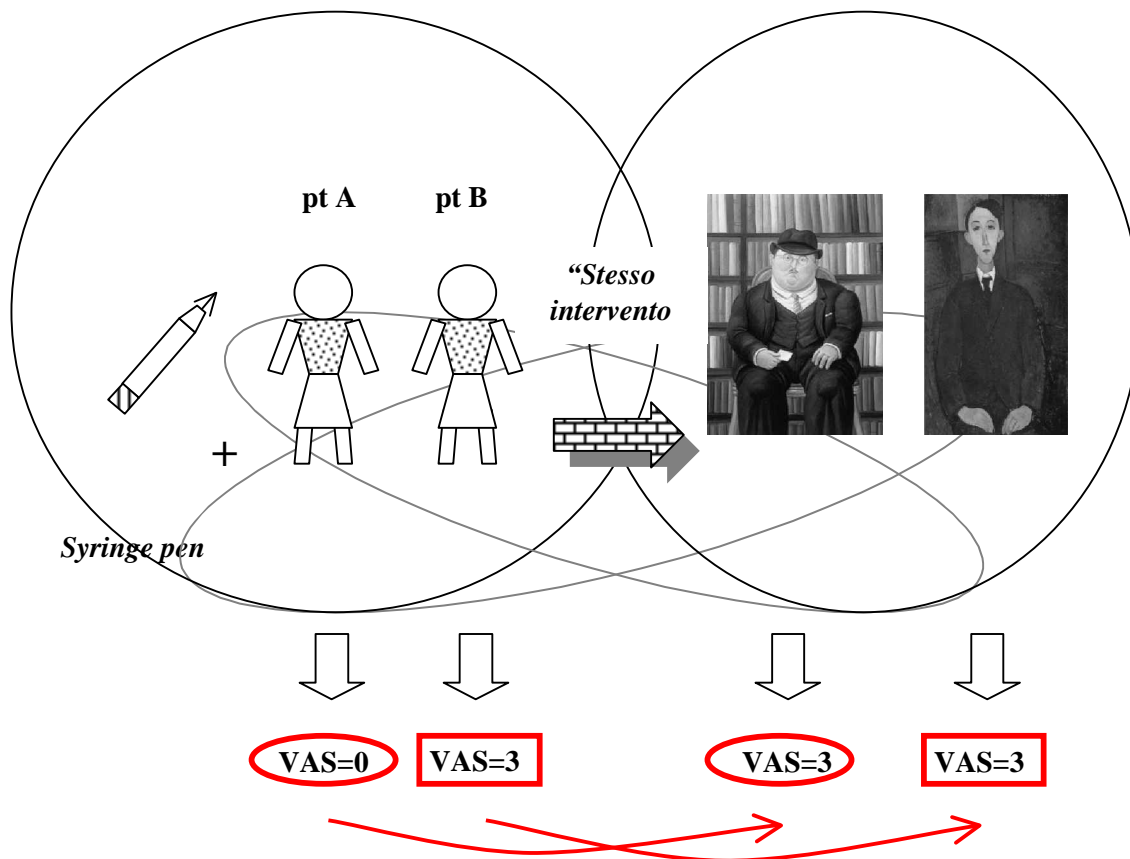
Stesso VAS, a nostro parere, non sempre significa stesso dolore. Il dolore è un'esperienza personale che dipende da diversi fattori. Un intervento chirurgico è una procedura standard ma non riproducibile, in quanto eseguita da un essere umano, che è il chirurgo. Per tutte queste ragioni perché il paziente dovrebbe avere un dolore riproducibile e standardizzato? Dalla letteratura emerge l'importanza di pianificare protocolli secondo il tipo e l'entità del dolore atteso. In questo modo, però, le nostre terapie, spesso, sono standardizzate per il "tipo" di chirurgia piuttosto che per il "tipo" di paziente.

Le motivazioni che ci hanno spinto ad eseguire lo studio, oggetto di questa tesi, sono di mettere in discussione quanto fatto sino ad ora e di superare la difficoltà ad oggettivare il dolore ricorrendo ad un test che eseguito pre-operatoriamente ci fa capire che "lingua del dolore" parla il paziente che abbiamo di fronte cosicché il paziente sulla base dell'esperienza pre-operatoria che è uguale per tutti a differenza dell'intervento chirurgico che per quanto sia standardizzato non può essere necessariamente uguale per tutti, fa sì che lui diventi controllo di se stesso.

In questo caso il paziente verrebbe sottoposto prima dell'intervento chirurgico al medesimo stimolo doloroso che è quello procurato dalla syringe pen grazie al sistema di cui è dotata e mediante il quale è possibile regolare la pressione di spinta.

Secondo la nostra ipotesi, a causa dell'azione esercitata dai vari fattori influenzanti la percezione e l'elaborazione dello stimolo doloroso, i pazienti attribuiranno allo stesso stimolo un punteggio VAS che può essere variabile. Questo punteggio pre-operatorio, ottenuto nelle medesime condizioni sperimentali, costituirebbe la baseline del dolore per ogni paziente.

Dopo l'intervento chirurgico chiederemmo al paziente quale è il suo punteggio VAS, invitandolo a ricordare lo stimolo pre-operatorio (puntura con la syringe pen). Ora il medesimo punteggio VAS post-operatorio assumerebbe un nuovo significato. Inoltre se ho un alto punteggio per lo stimolo pre-operatorio quanto è probabile l'incidenza di dolore post-operatorio severo?



Stesso punteggio post-operatorio ma differente baseline del dolore

Prima però di realizzare lo studio sui pazienti abbiamo preferito verificare le doti di semplicità e attuabilità del syringe pen test su volontari ed è per questo che è stato sviluppato uno studio preliminare, approvato dal comitato etico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana il 31 gennaio 2008 e in cui il Syringe pen test viene confrontato con il Cold Test e lo STAI Test (test atti a valutare la soglia del dolore, la tolleranza, l'ansia di stato e di tratto, già validati in letteratura) in modo tale da conoscere il tipo di relazione esistente tra le varie misure ottenute.

LA PERCEZIONE DEL DOLORE

Per la medicina e la sua terapia ha grande importanza chiedersi quale è il concetto di dolore, e quale è il significato che il paziente, di fronte a noi, attribuisce ad esso. Non è sufficiente chiedere “Quanto fa male”.

Infatti non c'è un rapporto diretto fra la malattia fisica e intensità del dolore. L'esperienza soggettiva del paziente è difficile da comunicare perché molto spesso il paziente parla una lingua differente rispetto al suo medico e differenti sono le esperienze che ha vissuto e le sue aspettative.

Il dolore è un fenomeno complesso, un'esperienza soggettiva che presenta varie dimensioni, intensità, qualità, andamento nel tempo e modo di fronteggiarlo. È vissuto da ogni paziente in maniera unica. Nella moderna concezione “della cultura della guarigione” è fondamentale chiedersi quale è il significato che si attribuisce al dolore. La comunicazione medico-paziente non può esaurirsi nelle quattro dimensioni dette ma deve completarsi con gli aspetti socio-psicologici del dolore che coinvolgono essenzialmente le questioni del senso e degli effetti del dolore sulla situazione sociale, sui rapporti del sofferente all'interno della famiglia o del posto di lavoro e della società.

Sul piano socio-psicologico, dall'antichità attraverso il medioevo sino ai tempi moderni, il dolore ha sempre destato attenzione. Il problema era già quello di “come poter esprimere il dolore” e i differenti popoli hanno sviluppato linguaggi molto differenti per esprimerlo.

La lingua araba possiede centinaia di espressioni per la sofferenza e per il dolore, mentre i linguaggi europei sono molto più limitati. Con il variare delle possibilità espressive di un linguaggio variano, quindi, anche le possibilità dell'individuo di parlare del dolore e di comunicare col medico.

Ad esempio nel termine dolore nella lingua italiana convivono due accezioni: una che fa riferimento al dolore fisico, quale si può verificare per l'azione di agenti esterni o interni, l'altra che fa riferimento ad un dolore psichico quale quello per la morte di una persona cara.

Nella Grecia antica – come si evince da un'indagine filologica di Procacci- il vocabolo maggiormente usato per indicare il dolore fisico è $\alpha\lambda\gamma\omicron\varsigma$ (algos), dalla radice indoeuropea alg, alla quale rimandano anche il greco $\alpha\lambda\gamma\epsilon\omega$ (algeo) “soffro il freddo” e il latino algeo “sento freddo”. Da $\alpha\lambda\gamma\omicron\varsigma$ sono derivati alcuni termini medici, quali nevralgia, causalgia etc. Un'altra parola greca che significa dolore fisico è $\omicron\delta\upsilon\eta$ (odyne) che viene fatta risalire alla radice indoeuropea ed-od, che sta per mangiare e quindi dolore rodente : da $\omicron\delta\upsilon\eta$ sono derivati termini medici come pleurodinia e allodinia.

Dalla radice indoeuropea agh, angh, invece, deriva il greco $\alpha\eta\kappa\omicron\varsigma$ (anchos) che ha il significato di dolore psichico: dalla stessa radice derivano ansietà e angoscia (anche l'inglese ache che però indica dolore fisico).

Il termine inglese più comunemente usato per indicare dolore, cioè pain, deriva dal latino poena, greco $\pi\omicron\iota\eta$ (poiné), dalla radice indoeuropea quen, quoin. Si noti che la parola italiana “pena”, oltre al significato di “punizione”, ha il significato di dolore psichico e nell'italiano arcaico (e

ancora oggi in alcune aree del Paese) veniva usata per indicare un dolore fisico, in particolare un dolore profondo.

Dalla stessa radice indoeuropea *quen*, quoin hanno origine il greco *πατος* (*pathos*) e il latino *passio* : parole che in origine avevano il significato di passione o di dolore ma non in senso fisico e che sotto l'influenza di scrittori cristiani che usarono il termine di *passio* Cristi, assunsero quello di dolore fisico. Il termine latino *dolor* da cui hanno avuto origine le parole che indicano il dolore nelle lingue neolatine (italiano dolore, francese *douleur*, spagnolo *dolor*) non ha una etimologia certa.

Il breve profilo della storia del termine dolore mostra come questo si sia evoluto storicamente nel tempo.

Ogni diversa cultura storica, ha definito e dato senso al dolore per comprenderlo e sopportarlo: è sempre stato oggetto di astrazione artistica, di interpretazione filosofica, di giustificazione teologica, che hanno sviluppato concezioni essenziali per la comprensione del dolore.

Per comprendere l'esperienza occidentale del dolore (Natoli) occorre riferirsi alla matrice greca e a quella giudaico-cristiana, che tuttora ne strutturano l'interpretazione. La concezione greca del dolore si esprime nello spirito tragico, cui si è contrapposto in seguito il cristianesimo, sino al mondo moderno in cui si osserva una contaminazione reciproca. La visione tragica vede la circolarità dell'esistenza fra vita e morte, generazione e distruzione, che appartengono allo stesso dinamismo ed è da qui che è nata la concezione greca dell'eroe ovvero colui che si è assunto il peso della sofferenza e del dolore.

La visione giudaico-cristiana del dolore differisce profondamente da quella greca: il dolore e la morte sono ritenuti scandalo giustificato perché discendono da una colpa. Per i greci, invece, la sofferenza era innocente. Dal peccato che sarà riscattato nel dolore, l'uomo prende parte alla passione di Cristo.

Da questa concezione deriva una sorta di accettazione del dolore, una sua eccessiva idealizzazione, dalla quale lo stesso Agostino, fra i padri della chiesa, metteva in guardia affermando: "E' vero che si possono accettare molti dolori, ma nessuno può essere amato". Ogni epoca storica, anche se non con la frequenza del mondo medievale, ci restituisce molti esempi impressionanti di individui che hanno sopportato dolori fisici e psichici e li hanno interpretati nel quadro della visione cristiana della trascendenza.

Anche dopo quella separazione di anima e di corpo, dovuta alla filosofia cartesiana, che è stata decisiva per lo sviluppo moderno della medicina con tutte le sue possibilità decisive, ancora, in questa opposizione tra il donare senso al dolore ed il superamento del dolore, si specchia la storia della cultura e l'intera medicina moderna.

Se si considera, quindi, la storia culturale del dolore si può osservare che il dolore costituisce un anello di congiunzione tra la natura e la cultura. La medicina viene ripetutamente sfidata a riflettere sulla sua posizione a cavallo tra "scienze della natura" e "scienze dello spirito", a recuperare la sua dimensione antropologica e metafisica.

Quel medico che guarda al paziente nella pienezza delle altrui soggettività, farà bene ad interpretare il dolore non soltanto sul piano fisiologico o solo psicologico, ma domanderà anche al paziente che cosa è per lui il dolore e come lo valuta.

In altre parole, fermo restando che il fine essenziale di ogni terapia, anche palliativa è quello di alleviare il dolore, la medicina si dovrebbe trasformare da tecnica di guarigione in cultura della

guarigione, in modo che nella descrizione e anche nelle risposte terapeutiche, essa tenga presente le varie dimensioni del dolore, che possiamo acquisire proprio dalla storia culturale del dolore.

CENNI DI FISIOPATOLOGIA DEL DOLORE

Nella vita di tutti i giorni la sensazione di dolore è evocata da stimoli nocivi potenziali o reali applicati al corpo (per esempio un elevato calore o un danno tissutale). La prevedibile correlazione tra stimoli nocivi e sensazione dolorosa induce ad evitare comportamenti e situazioni che possano determinare dolore.

La malattia da dolore cronico è differente dal “normale” dolore. In questo caso, infatti, si ha dolore in assenza di stimoli nocivi esterni, ma a seguito di lievi sollecitazioni e in un modo, talora, del tutto imprevedibile.

I vari tipi di dolore sono stati classificati in base alla loro patogenesi e uno degli scopi degli studi sul dolore è definire i meccanismi neuronali che sono alla base del dolore stesso.

Cervero and Laird (1991) distinguono 3 tipi di dolore:

- Dolore acuto nocicettivo fisiologico: evocato dall'applicazione di uno stimolo nocivo acuto al normale tessuto. Esso protegge i tessuti dall'essere (ulteriormente) danneggiati perché evoca i riflessi di difesa.
- Dolore nocicettivo patofisiologico: si verifica quando il tessuto è danneggiato e/o infiammato. Può apparire spontaneamente e associato a iperalgesia e/o allodinia.

L'iperalgesia è definita come una condizione nella quale si osserva una riduzione della soglia per l'evocazione del dolore e un aumento dell'intensità del dolore in seguito alla presentazione di uno stimolo nocivo di qualsivoglia intensità. In queste condizioni i nocicettori possono anche esibire una scarica spontanea, che si traduce nel fenomeno del dolore spontaneo.

Quando l'applicazione di uno stimolo innocuo tattile o termico evoca dolore si parla di allodinia.

- Dolore neuropatico: a differenza del dolore nocicettivo non è evocato dalla stimolazione delle terminazioni nervose presenti nei tessuti, ma dal danno a carico dei neuroni del sistema nervoso periferico e centrale. È tipicamente di tipo bruciante o elettrico, può essere persistente o episodico (ad esempio nevralgia del trigemino). Può associarsi con iperalgesia e allodinia. Le cause di dolore neuropatico sono numerose, tra queste ricordiamo, per esempio, danni a carico di nervi o plessi nervosi, malattie metaboliche come il diabete mellito, herpes zoster. Danno a carico dei neuroni del sistema nervoso centrale, in particolare a livello del talamo possono provocare dolore neuropatico centrale.

Questa classificazione del dolore, piuttosto semplice, può certamente essere modificata per diverse ragioni.

Le ricerche più recenti sono indirizzate su altri tipi di dolore: il dolore acuto post-operatorio (DPO), il dolore tumorale e quello in corso di malattie degenerative e psichiatriche. Ciò vuol dire che in futuro la classificazione del dolore sarà maggiormente diversificata e conseguentemente che migliore sarà la nostra conoscenza dei meccanismi neuronali specifici alla base del dolore in tutte le sue sfumature.

L'aspetto più importante rimane la distinzione tra dolore acuto e dolore cronico. Il dolore viene definito cronico quando è presente da più di 6 mesi. (*Russo and Brose 1998*).

Il dolore cronico può essere legato ad una malattia cronica oppure al persistere dello stimolo nocivo. Più recentemente è stata posta enfasi sul carattere del dolore cronico. In molti stati di dolore cronico la relazione causale tra meccanismi di nocicezione e dolore non è così evidente e il dolore può non essere l'espressione di un danno tissutale.

Inoltre fattori psicologici e sociali sembrano influenzare la sensazione dolorosa. (*Kendall 1999*)

L'ansia e la depressione sono considerati fattori predittivi significativi nell'insorgenza del dolore postoperatorio severo. (*Kalkman CJ, et al., 2003.*)

In accordo con la *Motivational Priming Theory*, le sensazioni negative determinano un potenziamento della trasmissione del dolore attraverso l'amigdala, la sostanza grigia periacqueduttale, la corteccia frontale alterandone la percezione. (*Villemure C, Bushnell, 2002.*)

Il dolore cronico può essere accompagnato da disordini endocrini, affaticamento, disforia, diminuite prestazioni fisiche e persino mentali. (*Chapman and Garvin 1999.*)

IL SISTEMA NOCICETTIVO:

La nocicezione consiste nella codificazione ed elaborazione di stimoli nocivi da parte del sistema nervoso e può essere misurata con tecniche elettrografiche.

Gli stimoli nocivi attivano i neuroni primari della via del dolore mediante la stimolazione di terminazioni nervose libere (fig.1):

- fibre Aδ nocicettori meccanici, sono piccole fibre mieliniche, rispondono a stimoli meccanici intensi.
- fibre C nocicettori polimodali, fibre amieliniche, rispondono a stimoli di tipo meccanico, termico, chimico. Per questo motivo sono definiti polimodali. (*Belmonte and Cervero, 1996.*)

L'attivazione terminale dei nocicettori può anche determinare il rilascio di neuropeptidi quali la sostanza P, CGRP (*calcitonin gene-related peptid*), attraverso un riflesso assonico. I neuropeptidi inducono vasodilatazione, edema per aumento della permeabilità capillare, richiamo dei macrofagi e degranolazione dei mastociti. Questo tipo di processo infiammatorio è definito infiammazione neurogenica. (*Lynn 1996. Schaible et al. 2005.*)

I neuroni di primo ordine proiettano al midollo spinale dove sinaptano con i neuroni di secondo ordine a livello della sostanza grigia delle corna dorsali.

Una parte dei neuroni di secondo ordine mediante fibre ascendenti proietta al tronco cerebrale o al sistema talamo-corticale che elabora la risposta cosciente allo stimolo nocivo. Altri neuroni di secondo ordine sono implicati nelle risposte riflesse evocate dallo stimolo nocivo.

Le vie discendenti riducono o facilitano l'elaborazione dello stimolo doloroso a livello spinale, e sono considerate uno speciale sistema endogeno antinocicettivo. (*Fields and Basbaum, 1999.*)

Le vie discendenti originano dai nuclei da vari centri localizzati a livelli del tronco cerebrale, quali la formazione grigia periacqueduttale, il locus coeruleus, i nuclei bulbari del rafe. La stimolazione di queste strutture provoca inibizione dei neuroni nocicettivi a livello spinale e del bulbo, compresi i neuroni spinotalamici e trigeminotalamici.

Esistono anche altre vie discendenti che originano dalla corteccia cerebrale, dall'ipotalamo, e dalla formazione reticolare.

RISPOSTE ALLO STIMOLO NOCIVO:

I nocicettori di differenti tessuti condividono la maggior parte delle loro caratteristiche generali. Tuttavia le differenze qualitative e quantitative tra i nocicettori che innervano differenti tessuti non possono non essere prese in considerazione. Ad esempio la soglia del dolore può essere differente in differenti tessuti perché gli stimoli potenzialmente dannosi possono avere una più bassa intensità, come a livello corneale, o più alta come per la pelle, o i muscoli.

Inoltre la prova è stata fornita dal fatto che i gangli delle radici posteriori innervanti tessuti diversi si differenziano nella loro attività elettrofisiologica passiva e attiva. (*Gold and Traub, 2004.*)

Nella pelle, nei muscoli, e nelle articolazioni i numerosi nocicettori A δ e C hanno una soglia di eccitazione elevata per gli stimoli meccanici così da riconoscere stimoli meccanici potenzialmente e/o realmente nocivi.

La soglia di eccitazione per il calore è al di sotto della temperatura francamente nociva per il tessuto, ma i nocicettori sono in grado di codificare le diverse intensità di calore attraverso la loro frequenza di risposta allo stimolo.

In alcuni organi, come per esempio la vescica, molte delle fibre a lenta conduzione (fibre C) hanno una soglia di eccitabilità al di sotto del *range* di stimolo lesivo, e una risposta molto forte in caso di stimolo nocivo, suggerendo la possibilità che non solo i nocicettori propriamente detti siano implicati nella trasmissione dello stimolo.

In aggiunta ai nocicettori polimodali a livello della pelle, delle articolazioni e dei visceri sono presenti fibre A δ e C dette nocicettori silenti. Questi recettori non sono attivati dagli stimoli nocivi di natura termica o meccanica nel tessuto normale. Tuttavia essi si sensibilizzano in caso di infiammazione, iniziando a rispondere agli stimoli nocivi meccanici e termici. (*Schaible and Schmidt, 1988; Weidner et al. 1999.*)

Nell'uomo questa classe di recettori possiede una risposta duratura a stimoli nocivi di natura chimica, svolgendo un ruolo cruciale nell'insorgenza di infiammazione neurogenica. (*Ringkamp et al. 2001.*) e nell'iniziazione della sensibilizzazione centrale. (*Kleede et al. 2003.*)

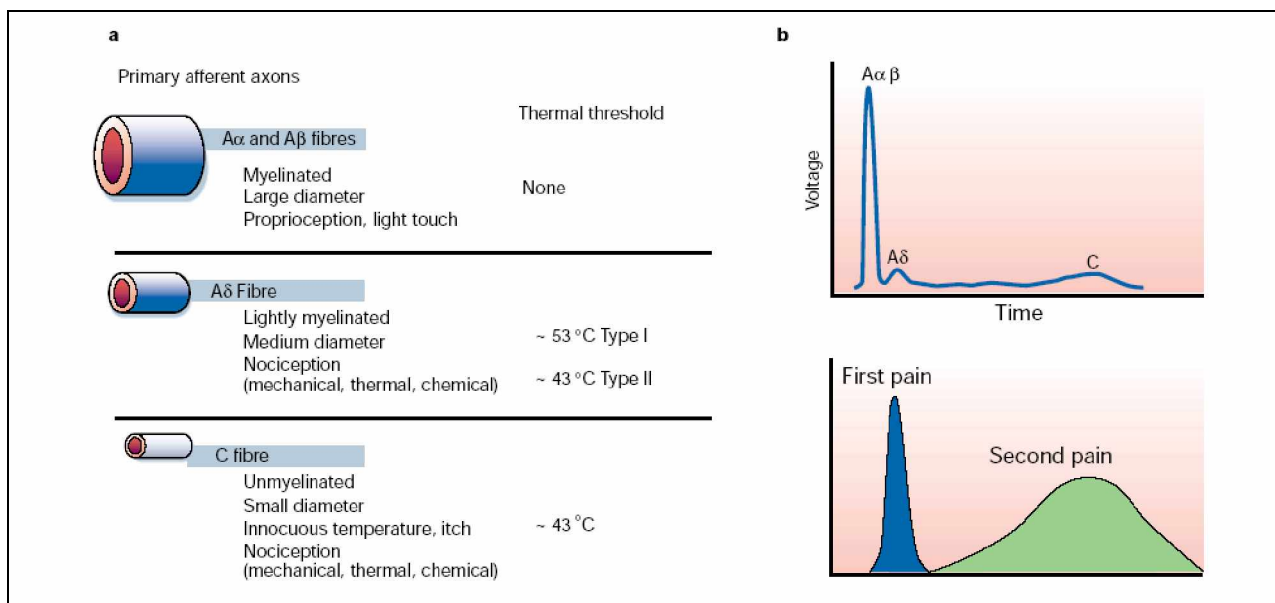


Fig. 1: Fibre coinvolte nella percezione del dolore

Durante il processo infiammatorio la soglia di eccitazione dei nocicettori polimodali si abbassa a tal punto che perfino stimoli innocui possono determinare dolore. Gli stimoli dolorosi, quindi, evocano risposte molto più forti di quanto avverrebbe in un tessuto non sensibilizzato.

I nocicettori cutanei risultano essere particolarmente sensibili nei confronti di stimoli termici mentre quelli a livello di muscoli e articolazioni mostrano una maggiore sensibilizzazione per gli stimoli meccanici. (Campbell and Meyer 2005; Mense 1993; Schaible and Grupp 1993.)

In aggiunta durante il processo infiammatorio (fig. 2) si ha il reclutamento dei nocicettori silenti che divengono responsivi.

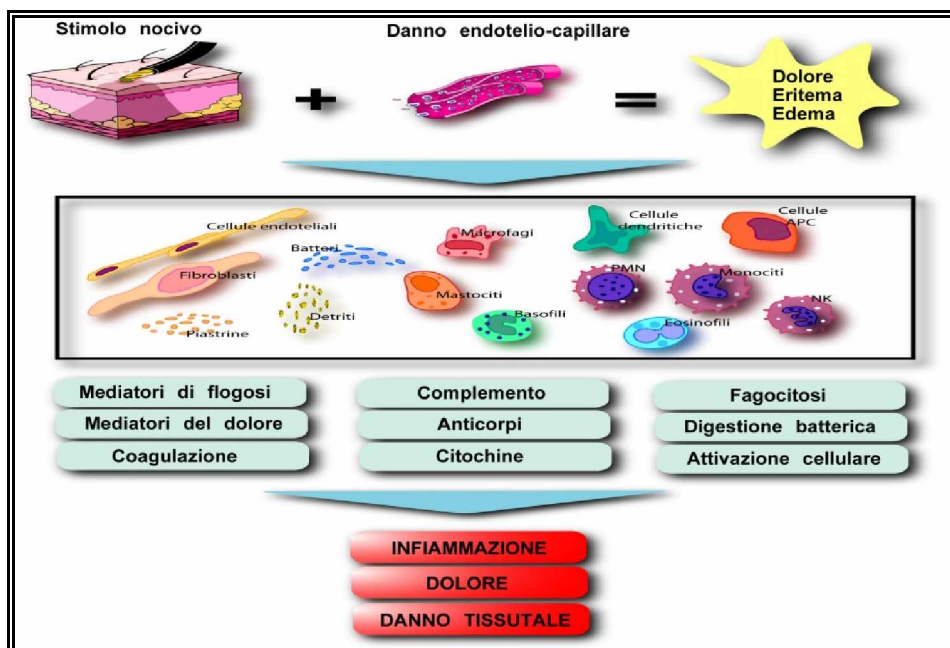


Fig. 2: mediatori coinvolti nel dolore di tipo infiammatorio

MECCANISMI MOLECOLARI DI ATTIVAZIONE E SENSIBILIZZAZIONE DEI NOCICETTORI:

Gli ultimi anni sono stati testimoni di un notevole progresso nella comprensione degli eventi molecolari.

I nocicettori esprimono sulla membrana cellulare canali ionici per la trasduzione del segnale e la generazione del potenziale d'azione e un gran numero di recettori per i mediatori dell'infiammazione.

I recettori e i canali ionici sono accoppiati, o, più spesso, sono i recettori che attivano il sistema dei secondi messaggeri che a sua volta interagisce con i canali ionici.

La sensibilizzazione dei nocicettori da parte dei mediatori dell'infiammazione avviene in pochi minuti.

Se lo stimolo nocivo e/o l'infiammazione sono persistenti, l'espressione dei canali ionici, dei recettori e dei mediatori può cambiare. Una sovra-espressione dei recettori può contribuire al mantenimento del dolore. Inoltre alcuni recettori esercitano un'influenza positiva sulla regolazione della sintesi dei mediatori e sull'espressione di canali ionici nei nocicettori stessi che li esprimono sulla loro superficie.

RECETTORE TRPV1:

È il primo canale ionico ad essere stato clonato e studiato.

Espresso da circa il 40% delle DRG cells, questo canale viene aperto dal legame con la capsaicina, composto all'interno del peperoncino piccante che provoca la sensazione di bruciore. In particolare il calcio fluisce attraverso questo canale e depolarizza la cellula.

Il recettore TRPV1 è considerato un trasduttore del dolore dovuto alle alte temperature perché si apre per temperature superiori a 43°C.

Nei topi *knock-out* per il recettore TRPV1, la risposta al caldo non è abolita, ma i topi non mostrano iperalgesia per lo stimolo termico in corso di processo infiammatorio, mostrando l'importanza del TRPV1 nell'insorgenza dell'iperalgesia dovuta all'infiammazione. (*Caterina et al. 2000; Davis et al. 2000.*)

La sovra-espressione del TRPV1 durante il processo infiammatorio spiega la duratura ipersensibilità agli stimoli termici caldi. (*Ji et al. 2002; Wilson-Gering et al. 2005.*)

In successive prove sperimentali su lesioni nervose e in modelli animali di neuropatia diabetica, il recettore TRPV1 è stato trovato presente su cellule nervose che normalmente non lo esprimono. (*Rashid et al. 2003; Hong and Wiley 2005.*)

Il recettore TRPV1 fa parte della famiglia dei recettori TRP (*transient receptor protein*). Gli altri membri della famiglia dei recettori TRP potrebbero essere trasduttori di stimoli termici in altri *range* di temperatura. (*Papapoutian et al. 2003.*)

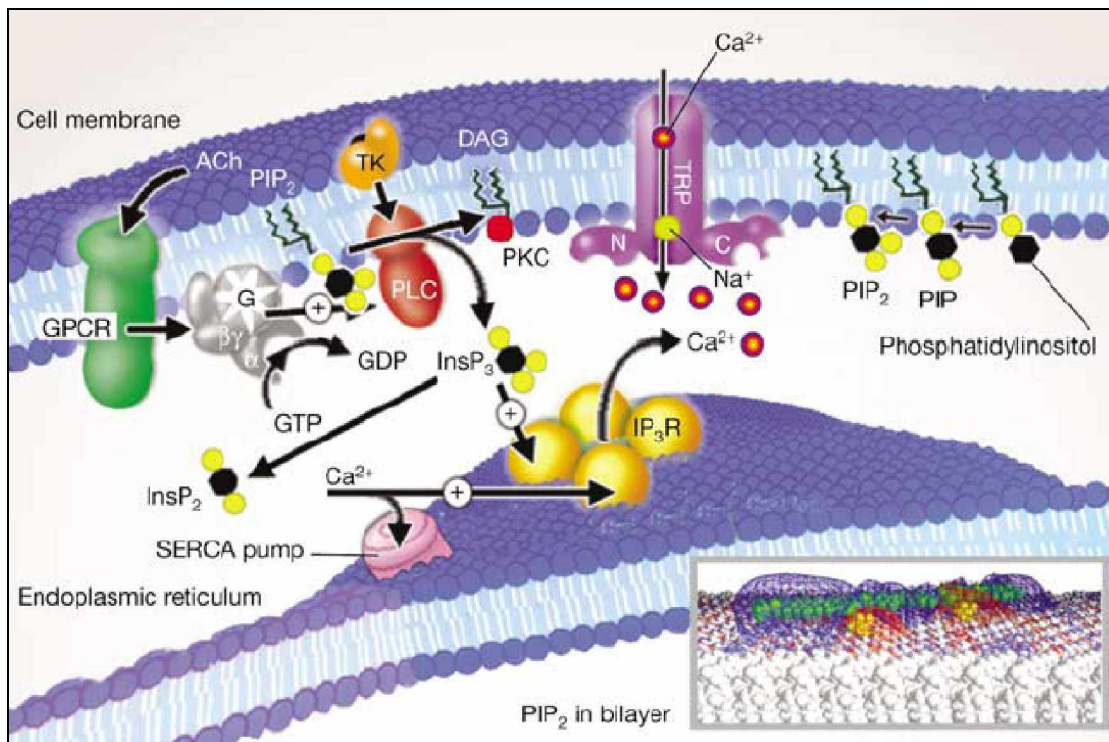
I recettori TRPV2 presenti nei nocicettori sembrano essere attivati da temperature estreme (sopra 50°C).

TRPA1 potrebbero essere le molecole trasduttrici nei nocicettori responsivi agli stimoli freddi. (*Peier et al. 2002.*)

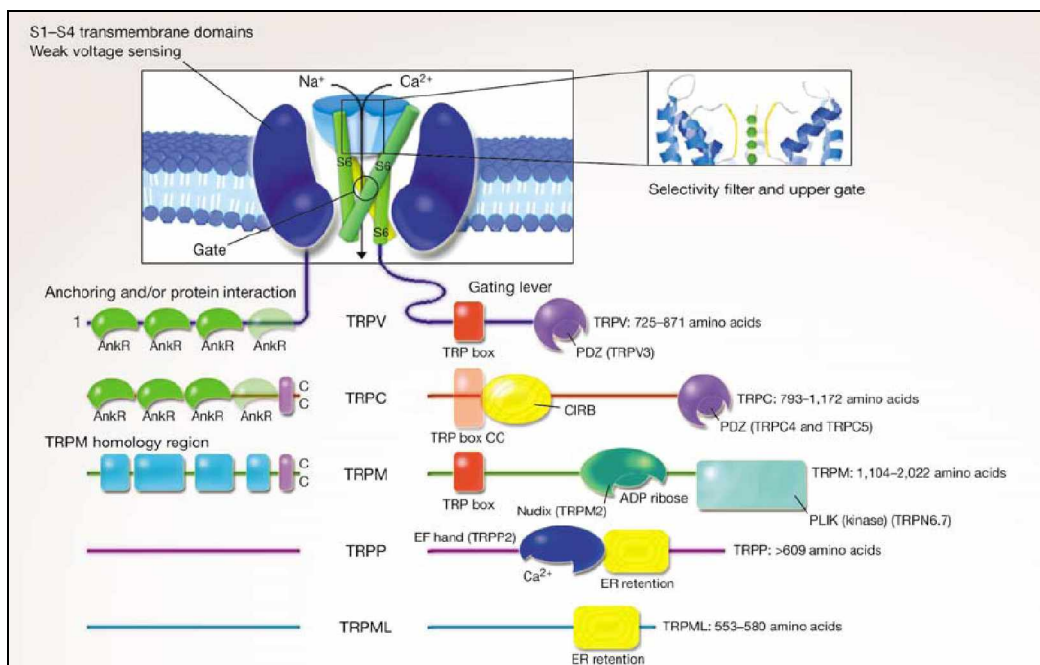
Il TRPA1 è attivato da composti piccanti, ad esempio quello presente nella cannella, nella mostarda, nello zenzero. (*Bandell et al. 2004.*)

Al contrario TRPV3 e TRPV4 sarebbero molecole trasduttrici per calore innocuo nei recettori per il caldo. Sebbene i recettori TRPV4 mostrino anche una componente meccanico-sensitiva, non è ancora chiaro come essi siano coinvolti nella trasduzione dello stimolo meccanico. (*Marchand et al. 2005.*)

TRPM8 trasdurrebbe gli stimoli freddi nel *range* di non lesività.



Recettori TRP



Recettori TRP

CANALI DEL SODIO E ASICS:

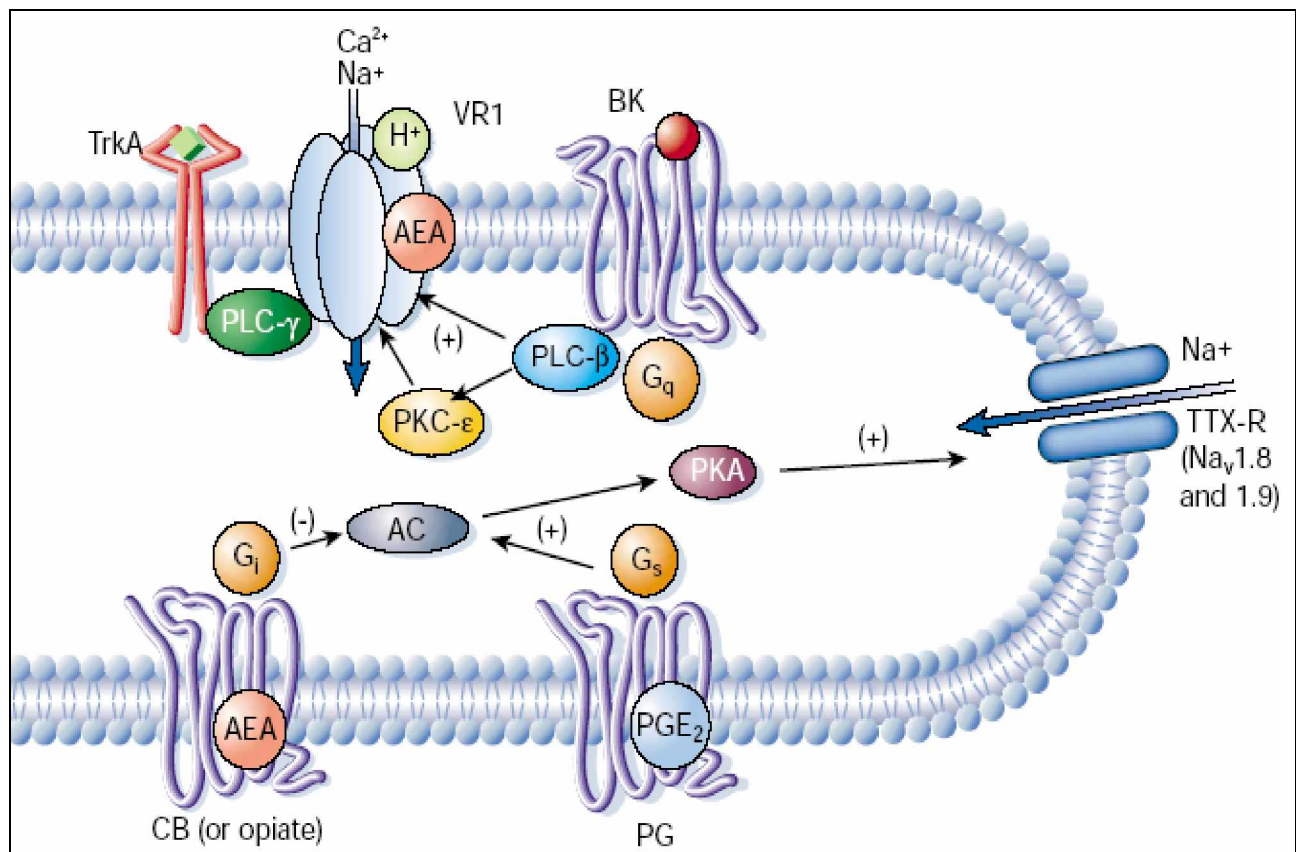
Mentre la maggior parte dei canali del sodio *voltage-gated* sono bloccati dalla tetrodotossina (TTX), molte piccole cellule DRG esprimono canali del sodio *voltage-gated* TTX-resistenti (R) assieme a canali del sodio *voltage-gated* sensibili alla TTX (S). Sia i canali del sodio TTX-S che i TTX-R contribuiscono al flusso di sodio durante il potenziale d'azione.

Interessante è che le correnti del TTX-R sono influenzate dai mediatori dell'infiammazione e sono stimolate dalla prostaglandina E_2 , che sensibilizza i nocicettori. (McCleskey and Gold 1999.)

Da questo è nata l'ipotesi che i canali del sodio TTX-R svolgano un ruolo nel processo di trasduzione dello stimolo nocivo. (Brock et al. 1998.)

ASICs cioè *Acid Sensing Ion Channel* sono canali del sodio che si aprono per bassi valori di pH. (molto interessante perché spesso l'essudato infiammatorio ha un pH basso.)

I protoni attivano direttamente ASICs con conseguente generazione di potenziale d'azione. (Sutherland et al. 2001.)



RECETTORI DEI MEDIATORI DELL'INFIAMMAZIONE:

I nocicettori possono comportarsi anche da chemiocettori permettendo ai mediatori dell'inflammatione, e non solo, di agire su di essi. La sorgente dei mediatori dell'inflammatione sono le cellule infiammatorie e le cellule tissutali non nervose. Il campo dei chemiocettori è estremamente complicato a causa del vasto numero di recettori che sono stati identificati nei neuroni di primo ordine. (*Gold 2005; Marchand et al. 2005.*)

I recettori coinvolti nella attivazione e nella sensibilizzazione dei neuroni sono sia di tipo ionico (i mediatori aprono un canale ionico), sia di tipo metabolico (i mediatori attivano il secondo messaggero che agisce sul canale ionico innescando altre attività cellulari).

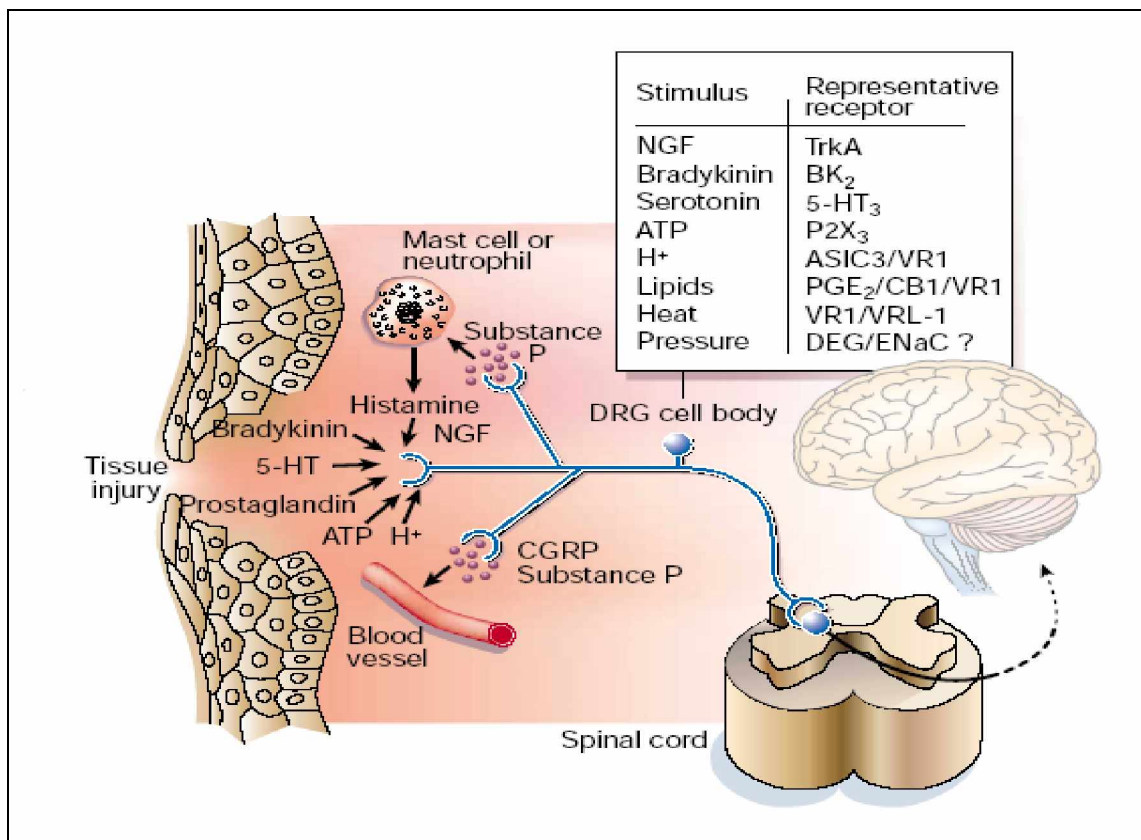
Molti recettori sono accoppiati con la proteina G. In questo caso l'evento più importante nella trasduzione del segnale è proprio l'attivazione di secondi messaggeri quali AMP-ciclico, GMP-ciclico, diacilglicerolo, fosfolipasi C. Altri sottogruppi includono recettori aventi domini per protein-chinasi, recettori associati a tirosin-chinasi e serina/treonina-chinasi. (*Gold 2005.*)

Le funzioni di questi recettori sono numerose: alcuni di essi attivano i neuroni di primo ordine direttamente (per esempio la bradichinina di per sé evoca un potenziale d'azione), altri (prostaglandine) sensibilizzano il neurone verso stimoli di tipo meccanico, termico o chimico, oppure, come nel caso della bradichinina (abbassa la soglia di attivazione agli stimoli meccanici), agiscono in entrambi i modi.

I recettori per la bradichinina sono di grande interesse, perché la bradichinina attiva numerose fibre Aδ e C e le sensibilizza per stimoli meccanici e termici. (*Liang et al. 2001.*)

Gli antagonisti della bradichinina risolvono l'iperalgia per gli stimoli termici. Alcuni risultati suggeriscono che sono in particolare i recettori B1 per la bradichinina ad essere sovra-espressi nei neuroni di primo ordine a seguito di danno tissutale o nervoso, e gli antagonisti di B1 riducono l'iperalgia.

Altri autori hanno osservato anche una sovra-espressione dei recettori B2 durante il processo infiammatorio. (*Banik et al. 2000; Segond von Banchet et al. 2000.*)



Mentre prostaglandine e bradichinina sono mediatori “classici” dell’inflammatione, l’elenco dei mediatori può essere esteso alle citochine. Alcune di esse come l’interleuchina 1 β sono pronocicettive a livello tissutale. (Obreja *et al.* 2003.)

È molto probabile che le citochine svolgano un importante ruolo sia nel dolore infiammatorio che in quello neuropatico. (Marchand *et al.* 2005; Sommer and Schroder 1995.)

Durante lo sviluppo del sistema nervoso i fattori neurotrofici sono fondamentali, ma durante il processo infiammatorio tissutale i livelli di fattori di crescita nervosi (NGF) sono aumentati. Agendo sui recettori tirosin-chinasi A, i NGF incrementano la sintesi di SP e CGRP nelle afferenze primarie.

NGF possono agire anche sulle *mast-cells* e quindi attivare e sensibilizzare le terminazioni nervose mediante la degranulazione mastocitaria. (Schaible and Richter 2004.)

RECETTORI PER NEUROPEPTIDI E RECETTORI ADRENERGICI:

A livello delle afferenze dei neuroni di primo ordine sono stati individuati numerosi recettori per neuropeptidi, inclusi quelli per il neuropeptide attivatore SP (recettore Neurochina 1), per il CGRP, e anche per neuropeptidi inibitori, cioè recettori per oppioidi, somatostatina, e neuroptide Y. (Bar *et al.* 2000; Brack and Stein 2004.)

Molti neuroni che possiedono questo tipo di recettori sono in grado di produrre anche i neuropeptidi che si legano ad essi, ed è stato proposto che la soglia di attivazione e l’attività neuronale derivino dall’equilibrio tra le componenti inibitorie ed eccitatorie.

Molti nocicettori, per esempio, sembrano essere sotto il controllo inibitorio della somatostatina perché l'applicazione di antagonisti dei recettori per la somatostatina promuove l'attivazione dei nocicettori da parte di stimoli. (*Carlton et al. 2001; Heppelmann and Pawlak 1999.*)

L'espressione di recettori per neuro peptidi eccitatori nei nocicettori può essere aumentata in condizioni di infiammazione. (*Carlton et al. 2002; Segond von Banchet et al. 2000.*)

Le normali fibre afferenti non sembrano essere influenzate dalla stimolazione del sistema nervoso simpatico. Comunque le fibre afferenti in un tessuto infiammato possono essere attivate dalla stimolazione del simpatico. L'espressione di recettori adrenergici potrebbe essere molto importante nello stato di dolore neuropatico.

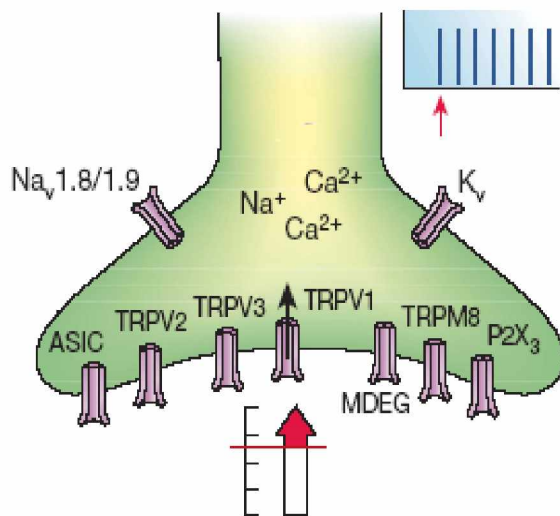
MECCANISMI COINVOLTI NELLA GENERAZIONE DI SCARICHE ECTOPICHE DOPO DANNO NERVOSO:

Numerosi meccanismi possono produrre scariche elettriche ectopiche. Dopo un danno al sistema nervoso l'espressione dei canali TTX-S Na⁺ aumenta e l'espressione dei canali TTX-R Na⁺ si riduce. Questi cambiamenti sono ritenuti responsabili di alterazioni a carico delle membrane cellulari che favorirebbero l'esplosione di scariche ectopiche. (*Cummins et al. 2000.*)

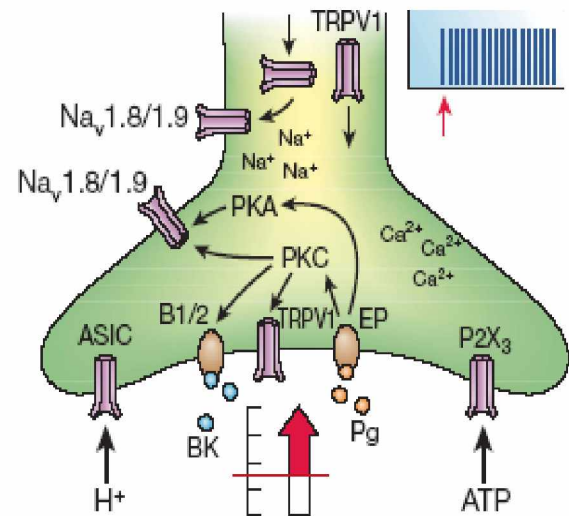
Gli assoni danneggiati possono essere eccitati dai mediatori dell'infiammazione, come bradichinina, monossido di azoto (NO) e citochine. (*Michaelis et al. 1998; Cunha and Ferreira 2003; Marchand et al. 2005.*)

La sorgente di questi mediatori sono le cellule della linea bianca e le cellule di Schwan intorno alla fibra nervosa danneggiata. Infine il sistema nervoso simpatico non attiva le fibre afferenti primarie se sane, ma agisce su quelle danneggiate che diventano sensibili ai mediatori adrenergici. (*Kingery et al. 2000; Lee et al. 1999; Moon et al. 1999.*)

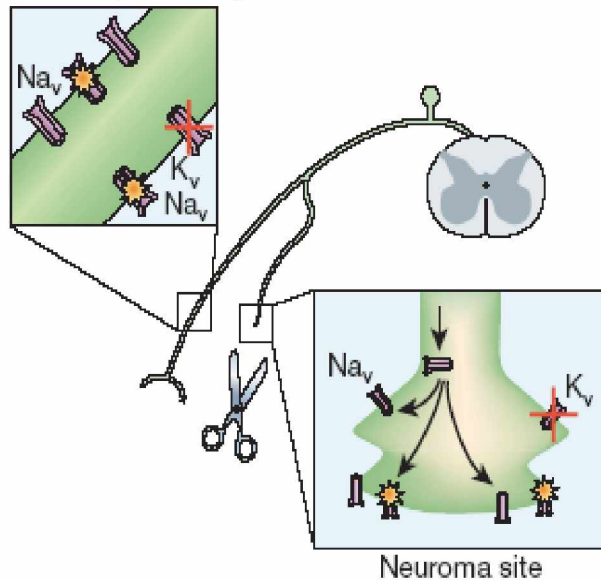
a Nociceptive pain



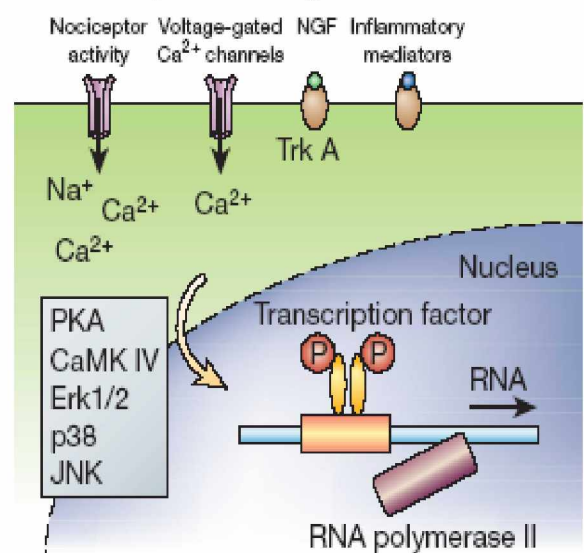
b Peripheral sensitization



c Ectopic activity



d Transcriptional changes in the DRG



PROCESSO NOCICETTIVO A LIVELLO SPINALE:

Il midollo spinale è il livello più basso del sistema nocicettivo centrale. Il tipo di organizzazione presente del midollo spinale conferisce alcuni aspetti peculiari al dolore. Il midollo spinale amplifica il processo di nocicezione perché i neuroni di secondo ordine modificano la loro eccitabilità agli impulsi periferici in condizione di dolore. Dall'altra parte il midollo spinale è sotto l'influenza discendente ed inibitoria del tronco cerebrale.

Le fibre A δ proiettano principalmente alla lamina I e II. Alcune fibre A δ hanno ulteriori proiezioni verso la lamina V

Le fibre cutanee C proiettano essenzialmente alla lamina II ma le fibre afferenti viscerali e muscolari non mielinizzate proiettano anche a lamine più profonde. Le afferenze viscerali si distribuiscono ad una più ampia area del midollo spinale ma il numero di recettori a livello periferico per ciascuna fibra è molto minore per le fibre viscerali rispetto alle fibre cutanee. (Sugiura et al. 1989.)

Tuttavia non solo i neuroni di secondo ordine delle corna dorsali superficiali ricevono direttamente impulsi dai neuroni di primo ordine, ma dendriti delle profonde corna dorsali possono estendersi alle lamine superficiali e ricevere impulsi nocicettivi. (Willis and Coggeshall 2004.)

I neuroni con proprietà di risposta allo stimolo nocicettivo sono localizzati a livello superficiale e profondo delle corna dorsali e nelle corna ventrali. Sia i neuroni ad ampio spettro dinamico sia quelli nocicettivi specifici codificano l'intensità dello stimolo nocivo applicato a livello di un'area specifica. I neuroni ad ampio spettro dinamico ricevono impulsi dalle fibre A β , A δ , e C e rispondono sia a stimoli di tipo innocuo che di intensità nociva. I neuroni nocicettivi specifici rispondono solo agli stimoli portati dalle fibre A δ e C e quindi solo a stimoli dolorosi.

Una parte di neuroni riceve impulsi solamente dalla pelle, altri solamente dai tessuti profondi, come muscoli ed articolazioni. Comunque su molti neuroni vi è la convergenza di impulsi provenienti, sia dalla pelle che dai tessuti profondi. Infine tutti i neuroni che ricevono impulsi dalle viscere ricevono impulsi anche dalla pelle e dai tessuti profondi.

Questa incertezza nella trasmissione del messaggio potrebbe essere la ragione del perché, quando vi è un processo lesivo a carico di un viscere, il dolore è avvertito ad un'area cutanea o sottocutanea non corrispondente: Fenomeno del dolore riferito.

Un altro problema di trasmissione è legato al fatto che i neuroni ad ampio spettro dinamico vengono attivati da stimoli che presentano un'ampia variabilità di intensità e che provengono da ampie zone.

Uno stimolo di una data intensità può evocare intensità di risposta diverse se applicato in differenti zone del campo di innervazione di un dato neurone ad ampio spettro dinamico. Ossia la precisa localizzazione di uno stimolo doloroso, la sua intensità e le sue caratteristiche non possono essere trasmesse da un singolo neurone nocicettivo. Molto probabilmente la trasmissione di uno stimolo nocivo è raggiunta solo mediante un gruppo di neuroni nocicettori. (Craig 2003.)

La risposta dei neuroni del midollo spinale dipende dall'impulso primario che essi ricevono, dalle connessioni a livello spinale del neurone stesso ed infine dipendono dalle influenze discendenti. C'è l'evidenza che esistono circuiti neuronali facenti capo al tronco cerebrale che interagiscono con la risposta dei neuroni nocicettivi. Questi circuiti originerebbero dalle proiezioni dei neuroni della

lamina I e faciliterebbero i neuroni delle lamine superficiali e profonde delle corna dorsali. (*Suzuki et al. 2002.*)

Gruppi di neuroni attivati possono essere mappati mediante visualizzazione della proteina FOS nei neuroni. (*Willis and Coggeshall 2004.*)

Lo stimolo termico doloroso, ad esempio, evoca l'espressione della proteina FOS entro pochi minuti nel corno dorsale superficiale, per poi causare modificazioni nelle lamine più profonde subito dopo. (*Menetrey et al. 1989, Williams et al. 1990.*)

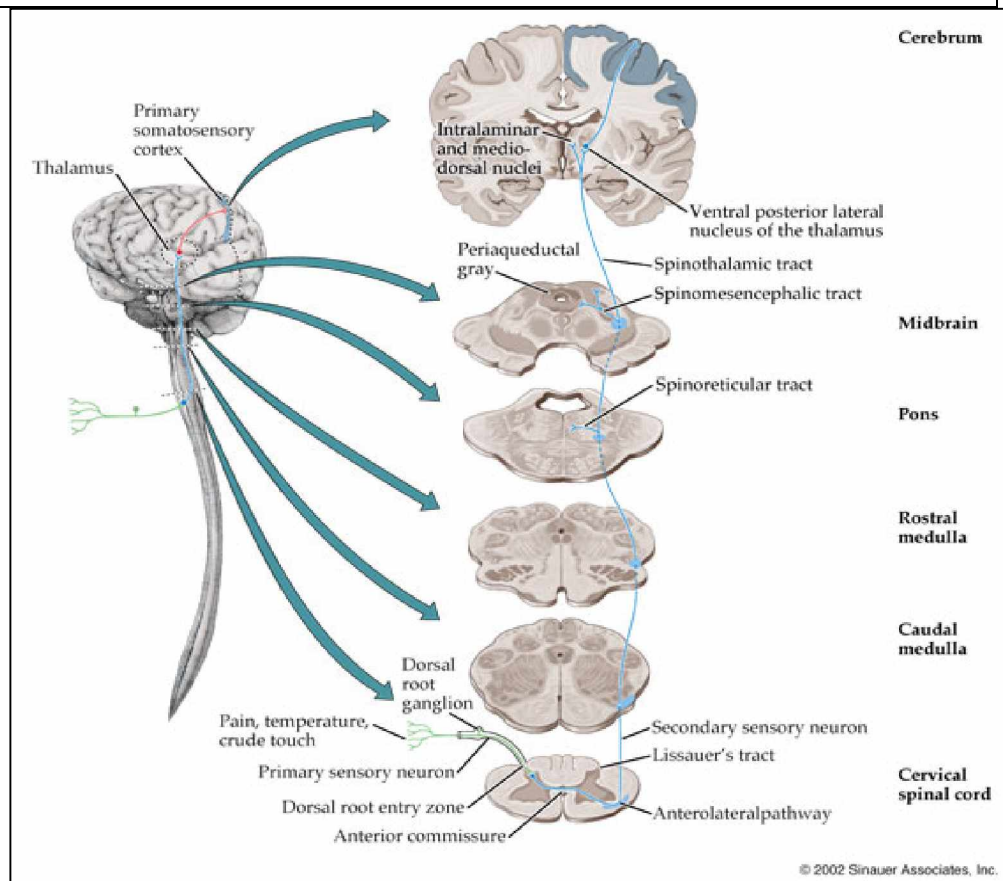
PROIEZIONE DEI NEURONI NOCICETTIVI DEL MIDOLLO SPINALE ALLE STAZIONI SUPERIORI:

Gli assoni della maggior parte dei neuroni del midollo spinale terminano nella medesima lamina o in una adiacente. Tuttavia una parte dei neuroni proietta alle stazioni sovra-spinali.

Le vie ascendenti somatosensoriali ventrali nella sostanza bianca del midollo spinale includono il fascio spinotalamico (STT), il fascio spinoreticolare (SRT), il fascio spino mesencefalico (SMT).

Le cellule di origine del fascio spinotalamico sono localizzate in prevalenza nelle lamine I e V del corno dorsale del midollo spinale.

Fascio spinotalamico, Via somatosensoriale ventrale, Fascio antero-laterale: la più importante via deputata alla trasmissione degli impulsi originati dai nocicettori e dai termocettori.



Gli assoni dei neuroni d'origine del fascio spinotalamico decussano nel midollo spinale, risalgono contro-lateralmente nella porzione ventrale del funicolo laterale, per terminare nel talamo in particolare a livello del nucleo ventroposterolaterale (VPL).

La maggior parte dei neuroni spinotalamici riceve un'afferenza eccitatoria dai nocicettori cutanei, ma molti di essi possono essere attivati anche dalla stimolazione nociva di visceri e muscoli. Gli stimoli efficaci per attivare i neuroni sono rappresentati da stimoli nocivi meccanici, termici e chimici. Alcuni di essi sono attivati, invece, dalla stimolazione di termocettori e meccanocettori.

I neuroni del fascio spinoreticolare sono localizzati nelle lamine V, VII, VIII, X, e sono spesso difficili da attivare. Possiedono campi recettivi molto ampi, spesso bilaterali, e presentano la caratteristica di rispondere anche a stimoli nocivi. La formazione reticolare del tronco encefalico svolge un ruolo importante nei meccanismi dell'attenzione e dell'attivazione corticale, e proietta ai nuclei intralaminari del talamo, e questi a loro volta a numerose aree della corteccia. Inoltre proiezioni reticolo spinali prendono parte al sistema inibitorio discendente.

I neuroni del fascio spino mesencefalico sono localizzati nelle lamine I, IV, V, VII e VIII, rispondono a stimoli nocivi e hanno, di norma, campi recettivi piccoli. Le terminazioni nervose di questo fascio si distribuiscono in varie strutture mesencefaliche e in particolare alla formazione grigia periacqueduttale, una struttura che costituisce una componente fondamentale del sistema anti-nocicettivo endogeno.

Dal mesencefalo originano non solo proiezioni dirette al talamo, ma anche proiezioni destinate all'amigdala, struttura che fa parte del sistema limbico. È stato suggerito che le proiezioni mesencefalo-amigdaloidi possano mediare l'attivazione delle risposte affettive suscitate dagli stimoli nocivi.

PLASTICITÀ DEL PROCESSO NOCICETTIVO NEL MIDOLLO SPINALE:

I neuroni del midollo spinale mostrano cambiamenti delle loro proprietà di risposta, inclusa l'ampiezza del loro campo di recezione quando i tessuti periferici sono sufficientemente attivati dagli stimoli nocivi, quando le fibre sono stimulate elettricamente, o quando le fibre nervose sono danneggiate. Inoltre le influenze discendenti contribuiscono al meccanismo nocicettivo a livello spinale.

In generale si ritiene che la plasticità a livello spinale contribuisca in modo notevole agli stati di dolore.

Il *wind-up* è un breve aumento della risposta dei neuroni del midollo spinale che si ha quando le fibre C vengono stimulate elettricamente ad intervalli di circa 1 secondo. (*Mendell and Wall 1965.*)

Alla base del fenomeno di *wind-up* vi è un prolungato potenziale d'eccitazione post-sinaptico nei neuroni delle corna dorsali che cresce a causa delle scariche ripetute delle fibre C. (*Silviotti et al., 1993.*)

Il *wind-up* scompare velocemente quando lo stimolo ripetitivo è sospeso. Questo fenomeno produce un breve aumento della risposta a stimoli dolorosi ripetitivi.

I neuroni possono manifestare anche un fenomeno di *wind-down*.

Un potenziamento durevole (LTP) e una durevole depressione (LTD) sono modificazioni durature della attività sinaptica dopo stimolazione delle vie nervose periferiche. (*Randic et al., 1993; Rygh et al., 1999; Sandkuhler and Liu, 1998.*)

Il fenomeno di LTP può essere evocato a breve latenza dalla applicazione di una serie di stimoli elettrici ad alta frequenza che siano sopra-soglia per le fibre C, in particolare quando gli impulsi discendenti inibitori sono interrotti. Comunque LTP può essere evocato anche da stimoli nocivi naturali, sebbene la durata sia molto più breve. (*Rygh et al. 1997.*)

Al contrario il fenomeno di depressione è evocato dalla stimolazione elettrica delle fibre A δ e sembra basarsi su un meccanismo di inibizione che agisce in opposizione allo stimolo nocivo.

Durante fenomeni infiammatori o danno a livello dei nocicettori, il fascio anterolaterale mostra un cambiamento nelle proprietà di risposta che prende il nome di sensibilizzazione centrale (iperalgesia primaria).

Questa forma di neuroplasticità è stata osservata durante l'infiammazione cutanea, dopo applicazione sulla cute di capsaicina e durante infiammazione a livello di articolazioni, muscoli e visceri.

Tipici cambiamenti nelle risposte dei singoli neuroni sono:

- Incremento della risposta allo stimolo nocivo su tessuto infiammato.
- Abbassamento della soglia degli specifici neuroni nocicettivi del midollo spinale.
- Aumento della risposta agli stimoli applicati al tessuto peri-infiammatorio.
- Allargamento del campo di recezione.

In particolare sia la risposta agli stimoli applicati al tessuto sano, intorno alla zona infiammata, che la sensibilità dei neuroni del midollo spinale sono accentuati così che uno stimolo che prima risultava sotto-soglia è ora sufficiente ad attivare i neuroni: fenomeno dell' iperalgesia primaria.

Dopo sensibilizzazione un'aumentata percentuale di neuroni in un dato segmento risponde agli stimoli di un tessuto infiammato. L'iperalgesia primaria può perdurare per settimane, a giudicare dalla registrazione dell'attività neuronale a differenti stadi dell'infiammazione acuta e cronica. (*Dubner and Ruda, 1992; Mense 1993; Schaible and Grupp, 1993.*)

Prove di iperalgesia primaria sono state osservate nei casi di dolore neuropatico nei quali la conduzione nervosa è rimasta presente. In questo caso il campo recettivo dei neuroni può essere individuato. In questi modelli molti neuroni mostrano un aumento della scarica, e, in media, può essere evocata una risposta più forte per stimoli innocui applicati nel campo recettivo. (*Laird and Bennett, 1993; Palacek et al. 1992.*)

Durante l'infiammazione e nelle neuropatie un largo numero di neuroni del midollo spinale esprime C-FOS, supportando la scoperta che un largo numero di neuroni è attivato. (*Price et al. 1991; Schadrack et al. 1999.*)

I meccanismi dell' iperalgesia primaria sono complessi, e comunque stati differenti di dolore sono caratterizzati almeno in parte da meccanismi specifici, sebbene alcuni meccanismi siano coinvolti in tutti i tipi di sensibilizzazione centrale.

Potrebbe essere fondamentale capire se l'iperalgesia primaria sia indotta da un aumento degli stimoli in fibre sensibilizzate ma altrimenti normali, come nell'infiammazione, o se possa contribuire anche una modificazione strutturale come la perdita del contributo neuronale. (*Campbell and Meyer, 2005.*)

TRASMISSIONE SINAPTICA DELLO STIMOLO NOCICETTIVO NELLE CORNA DORSALI

Numerosi trasmettitori e recettori mediano la trasmissione dell'informazione dolore proveniente da stimoli nocivi su tessuto sano, ed essi sono anche coinvolti nei cambiamenti plastici delle risposte neuronali del midollo spinale durante l'infiammazione e il danno nervoso.

Esistono trasmettitori con una elevata cinetica (azione del glutamato e del ATP su canali ionici) che con cinetica lenta (in modo particolare i neuropeptidi che agiscono attraverso la proteina C).

Le attività ad alta cinetica evocano un immediato e breve effetto sui neuroni, trasducendo così l'impulso, mentre le attività a cinetica lenta modulano le giunzioni sinaptiche. (*Millan, 1999; Willis and Coggeshall 2004.*)

Il glutamato è il principale trasmettitore a livello dei neuroni afferenti primari e dei neuroni delle corna dorsali. Esso attiva i recettori AMPA e NMDA. In particolare nella sostanza gelatinosa l'attività sinaptica è principalmente bloccata dagli antagonisti dei recettori non-NMDA. Sia i recettori non-NMDA che NMDA sono coinvolti nell'attivazione sinaptica dei neuroni da parte degli stimoli nocivi. (*Fundytus, 2001; Millan 1999; Willis and Coggeshall 2004.*)

L' ATP è coinvolto nella trasmissione sinaptica sia dei recettori meccanici che dei nocicettori a livello delle corna dorsali superficiali. I recettori per l'ATP sono espressi nelle corna dorsali e nelle cellule DRG, mediando un aumento del rilascio di glutamato. (*Willis and Coggeshall, 2004.*)

I neuropeptidi eccitatori sono presenti insieme al glutamato. I neuropeptidi mediati da EPSPs di solito sono rilasciati dopo una latenza di pochi secondi e sono di lunga durata. Essi potrebbero non essere sufficienti ad evocare un potenziale d'azione ma agiscono sinergicamente con glutamato. (*Urban et al., 1994.*)

La sostanza P (SP) è principalmente rilasciata nella porzione superficiale delle corna dorsali dopo stimolazione elettrica delle fibre amieliniche e durante uno stimolo nocivo di tipo chimico, termico, o meccanico della pelle e dei tessuti profondi.

I recettori neurochinina-1 per la sostanza P sono localizzati principalmente a livello dei dendriti e del corpo cellulare dei neuroni delle corna dorsali lamine I, IV-VI e X.

I topi con una delezione per preprochinina A hanno una risposta intatta a stimoli nocivi di media entità ma una risposta ridotta a stimoli nocivi moderati ed intensi. Inoltre la neurochinina A (NKA) è stata trovata nelle piccole cellule DRG e nelle corna dorsali, ed liberata a livello spinale dopo stimolo nocivo.

Il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) è spesso co-localizzato con la sostanza P nei neuroni DRG. Viene rilasciato dopo stimolazione elettrica delle fibre sottili e dopo stimoli nocivi meccanici e termici.

I recettori per CGRP sono localizzati nella lamina I e nella zona profonda delle corna dorsali. CGRP promuove l'azione della sostanza P inibendo l'enzima di degradazione e potenziandone il suo rilascio.

Altri neuropeptidi eccitatori nelle corna dorsali sono il peptide intestinale vasoattivo (VIP), neurotensina, colecistochinina (CCK, gli effetti antinocicettivi di CCK sono stati descritti), TRH, CRH, polipeptide pituitario attivante l'adenilato ciclasi (PACAP). (*Willis and Coggeshall, 2004.*)

I neuroni inibitori GABA-ergici sono localizzati in tutto il midollo spinale. Essi possono essere sinapticamente attivati dalle fibre afferenti primarie. Sia i recettori ionotropici GABA_A che i metabotropici GABA_B sono localizzati pre-sinapticamente sui neuroni afferenti primari o post-sinapticamente sui neuroni delle corna dorsali.

Le risposte sia agli stimoli nocivi che meccanici innocui possono essere ridotti dai recettori agonisti dei GABA. Alcuni degli effetti inibitori sono dovuti alla glicina, e le corna ventrali e dorsali contengono numerosi neuroni glicineergici. La glicina può essere co-localizzata con GABA nelle sinapsi nervose.

Molti neuroni DRG e neuroni nelle corna dorsali contengono recettori nicotinici e muscarinici per acetilcolina. L'applicazione di acetilcolina a livello del midollo spinale ha effetti sia pro- che anti-nocicezione. (*Willis and Coggeshall, 2004.*)

Le corna dorsali contengono encefalina, met-enkefalina, dinorfina, e endorfina 1 e 2. I neuroni contenenti encefalina sono localizzati essenzialmente a livello della lamina I, II e V.

Endomorfina 2 è stata visualizzata nei terminali dei neuroni afferenti primari nelle corna dorsali superficiali e in DRG, ma anche nei neuroni post-sinaptici.

I recettori per gli oppiacei endogeni (μ , δ , χ) sono concentrati nelle corna dorsali superficiali, e in particolare i recettori μ e δ sono localizzati negli interneuroni e nelle fibre afferenti primarie. Gli oppioidi riducono il rilascio di mediatori a livello pre-sinaptico, la risposta dei neuroni a stimoli innocui e nocivi.

In aggiunta a questi recettori classici per oppioidi, sono stati scoperti recettori per nociceptina. La nociceptina agisce in modo simile agli oppioidi classici. Comunque sono stati descritti anche gli effetti della nociceptina. Un peptide correlato è la nocistatina. Al momento è sconosciuto il recettore su quale agisce la nocistatina.

La somatostatina è espressa nei neuroni afferenti primari, negli interneuroni delle corna dorsali e gli assoni discendenti. E' rilasciata soprattutto dalla sostanza gelatinosa, da stimoli calorici caldi. Una domanda interessante è se la somatostatina è rilasciata nel midollo spinale dalle fibre afferenti o dagli interneuroni.

La galanina è espressa in una sottopopolazione di neuroni DRG e i siti leganti la galanina sono anch'essi espressi sulle cellule DRG. L'azione sia inibitoria che facilitante della galanina è stata descritta sia negli stati di dolore neuropatico che infiammatorio.

NPY è normalmente espresso a livelli molto bassi nei neuroni DRG, ma i neuroni DRG possiedono anche i recettori Y1 e Y2. E' stato proposto che i recettori Y1 e Y2 contribuiscano all'inibizione pre-sinaptica. (*Willis and Coggeshall, 2004.*)

Il processo spinale è influenzato da numerosi altri mediatori inclusi le prostaglandine spinali, citochine e neurotrofine. Questi mediatori sono prodotti nei neuroni e nelle cellule della glia. (*Marchand et al., 2005; Vanegas and Schaible 2001.*)

Il rilascio dei trasmettitori dipende dal flusso di Ca^{2+} dentro le terminazioni pre-sinaptiche attraverso i canali del calcio voltaggio-dipendenti. Inoltre il Ca^{2+} regola l'eccitabilità neuronale. Importanti per

il processo nocicettivo sono i canali tipo-N attivati ad alto voltaggio, che sono principalmente localizzati pre-sinapticamente ma anche sul lato post-sinaptico, e i canali tipo P/Q che sono localizzati sul lato pre-sinaptico.

Il blocco dei canali di tipo-N riduce le risposte dei neuroni del midollo spinale e le risposte comportamentali agli stimoli nocivi su tessuto normale ed infiammato, e riduce il dolore neuropatico.

I canali di tipo P/Q sono principalmente coinvolti nella generazione degli stati di dolore fisiopatologico. E' stato discusso anche il ruolo dei canali di tipo L attivati ad alto voltaggio e dei canali di tipo T attivati a basso voltaggio. (*Vanegas and Schaible, 2000.*)

EVENTI MOLECOLARI COINVOLTI NELL'IPER-ECCITABILITÀ SPINALE

Un insieme complesso di eventi avviene nel midollo spinale che cambia sensibilità allo stimolo nocicettivo, coinvolgendo meccanismi pre e post-sinaptici.

1. Durante un processo di infiammazione periferica il rilascio spinale di mediatori come il glutamato, SP, neuro chinina A e CGRP è aumentato. (*Schaible 2005.*)
2. I neuroni del midollo spinale sono sensibilizzati dall'attivazione dei recettori NMDA e questo processo è supportato dalla attivazione dei recettori del glutamato, NK-1 e CGRP, e pure i fattori neurotrofici giocano il loro ruolo. (*Woolf and Salter, 2000.*) Gli antagonisti dei recettori NMDA possono prevenire l' iperalgesia primaria e riducono la possibilità che diventi permanente. (*Fundytus 2001.*) Gli antagonisti dei recettori NK1 e CGRP attenuano l'iperalgesia primaria. E' stato mostrato che l'ablazione dei neuroni con i recettori NK1 abolisce l'iperalgesia primaria. (*Khasabov et al. 2002.*) I principali *steps* molecolari sono iniziati dall'influsso dell' Ca^{2+} nelle cellule attraverso i recettori NMDA e i canali del calcio voltaggio dipendenti. (*Woolf and Salter, 2000.*)
3. Le subunità NR1 e GluR1 del glutamato mostrano una *up-regulation* della proteina e un aumento della fosforilazione che stimola la trasmissione glutaminergica. I primi cambiamenti compaiono entro i primi 10 minuti dopo avvento dell'infiammazione e si correla bene con l'iperalgesia primaria comportamentale. (*Dubner, 2005.*)
4. L'espressione dei geni che codificano per i neuropeptidi è incrementata. In particolare è ormai noto l'aumento dell'espressione dei geni dei peptidi oppioidi (dinorfina e encefalina), che suggerisce che i meccanismi inibitori sono sovra-attivati come forma di compenso. Comunque la dinorfina ha sia un'azione inibitoria mediata dai recettori κ sia una azione eccitatoria che coinvolge i recettori NMDA.
5. Altri mediatori come le prostaglandine e citochine spinali modificano l'eccitabilità centrale. L'azione spinale delle prostaglandine include un aumento del rilascio del trasmettitore, una riduzione dell'inibizione glicinerica e una depolarizzazione diretta dei neuroni del corno dorsale. (*Vanegas and Schaible, 2001; Ahmadi et al. 2002; Baba et al. 2001.*)

In caso di dolore neuropatico, la perdita di inibizione è stata giudicata essere il meccanismo principale della ipereccitabilità spinale. La riduzione dell'inibizione può essere provocata da una perdita di interneuroni inibitori attraverso un meccanismo eccitotossico e di apoptosi. (*Dubner 2005; Polgar et al. 2004.*)

GRIGIO PERIACQUEDUTTALE E NUCLEI DEL TRONCO ENCEFALICO

Le proiezioni dei nuclei del tronco encefalico discendono lungo il midollo spinale e influenzano la trasmissione degli stimoli dolorosi al corno dorsale. Il grigio periacqueduttale sembra essere una zona chiave nel meccanismo di inibizione discendente; proietta a segmenti rostrali ventromediali del midollo spinale che includono il nucleo del rafe magno, il nucleo reticolare gigante cellulare e i nuclei paraventricolari laterali, (*Fields et al. 1991.*) e riceve stimoli dall'ipotalamo dalla corteccia e dal sistema limbico. I neuroni dei segmenti rostrali ventromediali proiettano quindi attraverso il funicolo dorso laterale al corno dorsale. Gli oppioidi esogeni imitano l'azione degli oppioidi endogeni e provocano analgesia agendo oltre che sul corno dorsale anche sul grigio periacqueduttale e sui suddetti neuroni. Questi presentano cellule dette “*cellule on*” e “*cellule off*” coinvolte nella modulazione dei meccanismi nocicettivi a livello del corno dorsale. Quindi i nuclei dei segmenti rostrali ventromediali sembrano facilitare la trasmissione del dolore e essere coinvolti nei meccanismi di antinocicezione. (*Ossipov and Porreca 2005.*) , così come lo sono i circuiti bulbospinali .

CAMBIAMENTI DELLA INIBIZIONE E FACILITAZIONE DISCENDENTE DURANTE L'INFIAMMAZIONE

Durante l'infiammazione l'inibizione discendente prevale sulla facilitazione nei circuiti del dolore con stimoli dal tessuto infiammato, e quindi si riduce l'iperalgesia primaria. Questa inibizione discende dai nuclei rostrali ventromediali e dal locus coeruleus e probabilmente da altre strutture sopraspinali, attraverso meccanismi serotonergici e noradrenergici spinali. L'iperalgesia secondaria è invece provocata da una prevalenza della facilitazione sulla inibizione discendente degli stimoli provenienti dal tessuto peri-infiammatorio.

Nei nuclei rostrali ventromediali, i neurotrasmettitori eccitatori controllano il meccanismo di modulazione discendente in risposta ad uno stimolo nocicettivo transitorio e alla prima fase del meccanismo infiammatorio e sono coinvolti nello sviluppo di ipereccitabilità degli stessi nuclei associato ad un dolore persistente. (*Heinricher et al 1999; Urban and Gebhart 1999.*) Anche in questo caso si ha un aumento dell'espressione genica e un incremento della fosforilazione dei recettori NMDA e AMPA. (*Dubner 2005; Guan et al.2002.*)

In sintesi il controllo discendente dell'analgesia durante un processo infiammatorio è sia di tipo inibitorio che facilitante ma la combinazione dei due aspetti sarebbe diversa per quanto riguarda l'iperalgesia primaria e secondaria e anche nelle varie fasi di evoluzione del processo infiammatorio. (*Vanegas and Schaible 2004.*)

CAMBIAMENTI DELLA INIBIZIONE E FACILITAZIONE DISCENDENTE NEL DOLORE NEUROPATICO

Il danno di un nervo periferico provoca iperalgesia e allodinia precoci che insorgono spontaneamente, e il loro mantenimento richiede una facilitazione dai nuclei rostrali ventromediali con il coinvolgimento di recettori CCK_B e l'eccitazione di neuroni che esprimono recettori μ .

I neuroni nocicettivi del corno dorsale vanno soggetti ad una inibizione indotta dal danno del nervo che proviene dal grigio periacqueduttale. A differenza del dolore di tipo infiammatorio su questi nuclei prevale l'effetto inibitorio mentre prevale l'effetto eccitatorio sui nuclei rostrali ventromediali. (*Vanegas and Schaible 2004.*)

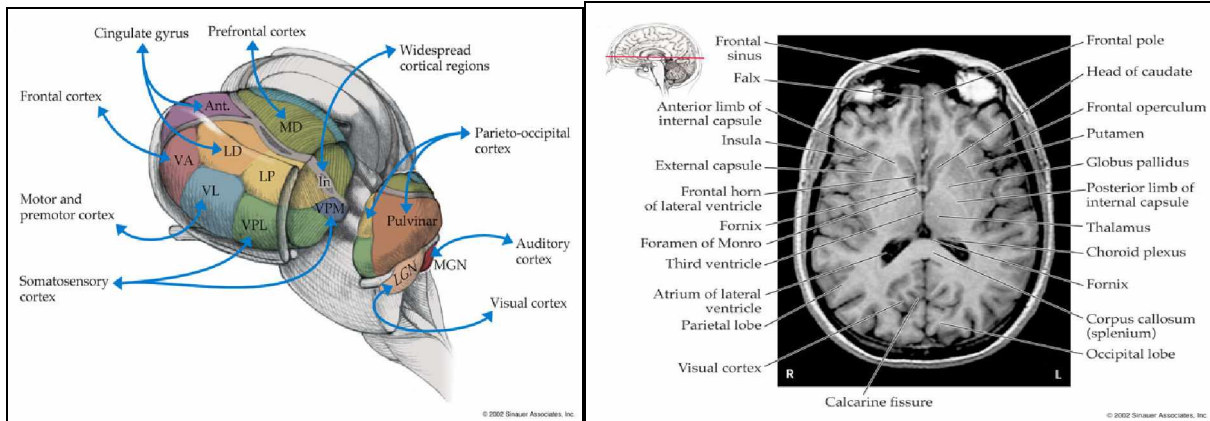
GENERAZIONE DI UNA RISPOSTA COSCIENTE AL DOLORE NEL SISTEMA TALAMO CORTICALE

La risposta cosciente al dolore si genera nel sistema talamo corticale. Studi elettrofisiologici e di *imaging* cerebrale nell'uomo hanno dimostrato quali zone del cervello sono attivate durante l'applicazione di uno stimolo nocivo. Come già precedentemente il dolore è una esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole e le due componenti della risposta al dolore sono provocate da sistemi neuronali differenti.

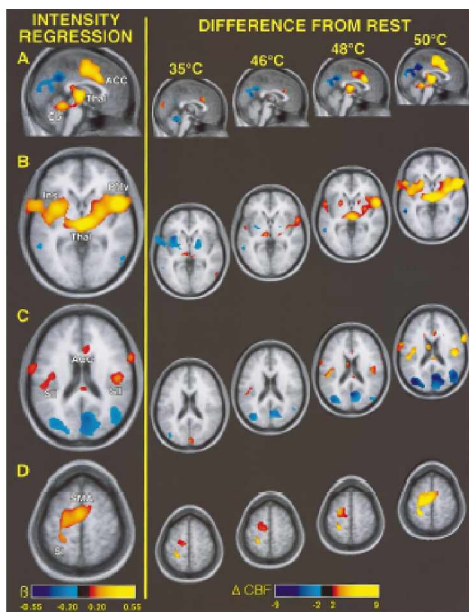
L'analisi dello stimolo doloroso per la localizzazione, durata, e intensità è l'aspetto discriminativo sensoriale del dolore. Questo si produce nel sistema laterale talamo-corticale attraverso il coinvolgimento di nuclei di trasmissione del talamo laterale e delle aree S-I e S-II del giro post-centrale. In queste regioni viene distinto uno stimolo innocuo da uno stimolo nocicettivo. (*Treede et al. 1999.*)

La seconda componente dell'aspetto sensoriale del dolore è quella affettivo-emozionale; questa si sviluppa nel sistema mediale talamo-corticale che si compone dei nuclei di trasmissione centrali e mediali talamici, della corteccia cingolata anteriore e isole della corteccia prefrontale. (*Treede et al. 1999.*)

Queste strutture cerebrali fanno parte del sistema limbico e le isole della corteccia prefrontale sembrano essere un' interfaccia tra questo e il sistema somato-sensoriale; perfino quando un danno della corteccia somato-sensoriale altera la localizzazione di uno stimolo l'effetto del dolore non muta. E' da notare che le regioni limbiche non sono coinvolte solo nella elaborazione centrale del dolore, in particolare il giro anteriore del cingolo è attivato durante differenti stati emozionali come la tristezza o la felicità, e alcune zone di questo sono coinvolte nella generazione di risposte autonomi che. Altre regioni del cingolo sono coinvolte nell' orientamento del corpo rispetto allo stimolo nocivo o a uno stimolo innocuo. Un ruolo di queste zone nel processo mnemonico è stato soltanto ipotizzato. (*Vogt, 2005.*)



As pain intensity increases, more and more brain regions become active. *Coghill, Sang, Maisog, Iadarola, J Neurophysiol 1999;82:1934-43.*



LA MISURAZIONE DEL DOLORE

Il Dolore Post-Operatorio (DPO) viene definito come un dolore acuto presente nel paziente chirurgico per malattia preesistente, per l'intervento chirurgico o per combinazione tra malattia preesistente e procedura chirurgica utilizzata (ASA 1995).

Le caratteristiche del dolore cronico sono la prevedibilità (relazione causale e temporale con la lesione), la durata limitata nel tempo, viene acuito dal movimento e/o azioni critiche, ha un'intensità progressivamente decrescente, non è utile fisiologicamente o a scopi diagnostici, è influenzato da fattori fisiologici e culturali, ha una forte variabilità inter e intra individuale, può trasformarsi in sindrome da dolore persistente se non adeguatamente trattato (cronicizzazione).

Un inadeguato trattamento del dolore post-operatorio può portare a complicanze respiratorie (atelectasie, infezioni, ipossiemia), cardiovascolari (aumento di rischio di trombosi, ritardo di cicatrizzazione, aumento dello spasmo muscolare, aumento di rischio per ischemia miocardica), gastrointestinali, genitourinarie, neuroendocrine metaboliche.

I fattori che influenzano l'entità del DPO sono la sede dell'intervento, il tipo di intervento, fattori psicologici del paziente, la sua età, sesso, grado di istruzione, e infine le malattie concomitanti.

Il dolore viene misurato perché:

- Permette di evidenziarne la presenza
- Comunica al paziente che è importante riferire il dolore
- Rappresenta un modo professionale di “prendersi cura” del paziente che soffre
- Aiuta a quantificarne l'intensità soggettiva
- Facilita la valutazione dell'efficacia del nostro intervento

I metodi di misura del dolore sono di due tipi:

- oggettivi
- soggettivi

I metodi oggettivi valutano indirettamente l'intensità del dolore: si basano sullo studio di alcune variabili

- variabili fisiologiche: frequenza cardiaca (FR), pressione arteriosa (PA), frequenza respiratoria (FR), saturazione O_2 (SpO_2)
- variabili comportamentali: gestualità, pianto, sudorazione richiesta di farmaci.

Il loro razionale nella misurazione del DPO risiede nel fatto che il periodo post-operatorio è caratterizzato da alterazioni della funzione respiratoria, dell'assetto ormonale, del sistema cardiocircolatorio, della temperatura nonché da turbe comportamentali, che possono essere osservate e tradotte in dati atti a quantificare l'intensità del dolore

Nel post-operatorio vengono, quindi, valutate FC, PA, FR, SaO₂ e questi parametri ci possono aiutare a dare un'interpretazione al dolore provato dal paziente perché sono espressione dell'increzione di catecolamine plasmatiche. (*Chapman C.R., Casey K.L., Dubner R. et al. 1985*)

Tuttavia le misurazioni oggettive risultano essere insufficienti nel descrivere il fenomeno dolore in quanto non permettono di indagarne la variabile emotivo affettiva:

Nessuno può sostituirsi al giudizio del paziente. (*Visentin M, Zanolin E, Trentin L, Sartori S, De Marco R. 2005*)

I metodi soggettivi al contrario tengono conto della variabilità inter-individuale legata ai meccanismi della percezione: consentono di convertire un evento acuto soggettivo e multi-dimensionale, il dolore, in un dato oggettivo. Nessuno più di chi ne è affetto può conoscere l'entità del proprio dolore. I metodi soggettivi consentono una valutazione diretta del DPO. Essi si dividono in unidimensionali e multi-dimensionali a seconda che venga misurata solo la componente sensoriale dell'esperienza dolorosa o più componenti.

I metodi soggettivi si basano sul self-report del paziente attraverso l'uso di scale di valutazione tarate secondo intensità crescenti di dolore. Naturalmente un corretto self-report necessita che il paziente sia cosciente, capace di auto-valutare il proprio dolore, capace di comprendere l'uso della scala, compiante. Tuttavia il self-report è spesso ostacolato dal carattere acuto del dolore stesso cioè un dolore insorto da poco, che rimane un evento isolato nella vita del paziente e che non comporta importanti adattamenti e che quindi viene difficilmente interpretato. Inoltre nel post-operatorio il senso critico e cognitivo del singolo paziente potrebbe essere ridotto.

La scala di valutazione che viene usata deve essere quindi:

- Valida cioè capace di stimare lo stato reale del fenomeno dolore osservato
- Concettualmente semplice quindi comprensibile da parte di tutti i pazienti qualsiasi sia il loro grado di istruzione.
- Sensibile cioè capace di cogliere le variazioni d'intensità dell'evento considerato.
- Affidabile ossia precisa e riproducibile.

L'uso di scale consente di valutare e convertire un evento acuto, soggettivo e multi-dimensionale, il DPO, in un dato oggettivo: uno dei problemi maggiori nella valutazione del dolore riguarda la natura del dato ottenuto e la possibilità di accettare la trasposizione di un evento così complesso in un supporto matematico.

Le scale di valutazione del dolore sono scale ordinali, tarate secondo grandezze crescenti, ma non secondo unità di misura, per questo motivo i dati ottenuti non forniscono informazioni quantitative sulle differenze d'intensità tra punti diversi della scala.

SCALE UNIDIMENSIONALI

Le scale unidimensionali per misurare l'intensità del dolore sono :

- Scala verbale
- Scala numerica
- Scala analogico-visiva (VAS)

Teoricamente il dolore dovrebbe essere valutato secondo multiple dimensioni quali: intensità, localizzazione, conseguenze emozionali e semeiologiche. La valutazione unidimensionale del dolore prende in considerazione solo la percezione fisica del danno tissutale, vale a dire la sensazione, mentre non analizza la componente emozionale rappresentata dall'ansia, dal *distress*, dalle condizioni spiacevoli. (*Price et al. 1987.*)

Secondo alcuni studi, invece, l'uso di scale unidimensionali non definisce solo la sensazione dolorosa ma i valori ottenuti nascondono complessi significati idiosincratici cioè il *distress* causato dal dolore, la tristezza, l'umore, il confronto con il peggior dolore mai provato etc. sono fattori che influenzerebbero il valore che il paziente dà al proprio dolore e che allo stesso tempo sono contenuti in questo stesso valore. (*Williams ACdC. et al. 2000.*)

SCALA VERBALE (VERBAL RATING SCALE VRS):

E' tra le più utilizzate per la misurazione del dolore. E' costituita da una lista di aggettivi indicanti diverse intensità di dolore.

VRS 5-Point	VRS 4-Point
No Pain	None
Slight	Mild
Mild	Moderate
Moderate	Severe
Severe	

COME E' IL SUO DOLORE?

ASSENTE 0
LIEVE 1
SOPPORTABILE 2
FORTE 3
FORTISSIMO 4

In realtà il numero degli aggettivi atti a definire il dolore è variabile da 3 a 15 a seconda del tipo di scala usata.

Al paziente viene chiesto di scegliere tra gli aggettivi proposti quello che meglio descrive il suo dolore.

Il costrutto di questa scala risulta essere valido perché facilmente comprensibile, soprattutto da pazienti anziani, che la preferiscono. Ha una buona affidabilità cioè i risultati in ripetute misurazioni sono molto simili tra loro. Ha un' elevata riproducibilità che trova il proprio fondamento nel fatto che i pazienti tendono a raggruppare le loro risposte nelle classi centrali. La compressione dei dati nelle classi centrali, però, determina la bassa sensibilità della VRS; sensibilità già limitata dal numero esiguo di risposte tra cui il paziente può scegliere. (*Jensen MP, Karoly P. 1992.*)

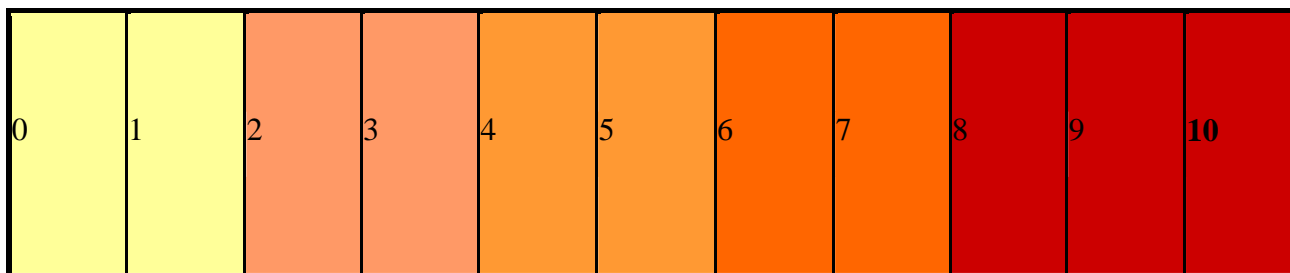
La VRS è una scala ordinale: separa, infatti, l'esperienza dolorosa in categorie tali che l'intervallo tra ciascuna categoria non può assumere lo stesso valore. La produzione di dati ordinali non permette di applicare metodi statistici parametrici ai dati provenienti da scale di questo tipo. (*Briggs M. et al. 1998.*)

SCALA NUMERICA (NUMERIC RATING SCALE NRS):

E' considerato l'indice più pratico e più utile dal punto di vista clinico nella valutazione del dolore. (*Jensen MP, Karoly P. et al. 1989.*)

E' di facile comprensione e presenta un'elevata *compliance*.

Il paziente deve scegliere un numero nell'intervallo 0-10 che rappresenti l'intensità del dolore percepito: "Da zero a 10 quanto è forte il suo dolore se 0 corrisponde all'assenza di dolore e 10 al dolore più forte immaginabile?".



Nell'immagine scala numerica colorimetrica

2-4	Dolore lieve – media intensità
5	Interferisce con la qualità di vita
7-10	Dolore severo

Oltre alla *11-points box scale* (0-10) esistono altre scale numeriche come la *101-points scale* in il paziente è invitato ad indicare su di una linea un numero da 0 a 100 che descriva il suo dolore, tenendo conto che 0 è assenza di dolore e 100 corrisponde al massimo dolore immaginabile.

0 _____ 100

e la *NRS-4* in cui ad ogni numero tra 0 e 5 è associato un dolore di entità determinata:

0 = DOLORE ASSENTE

1 = DOLORE LIEVE

2 = DOLORE MODERATO

3 = DOLORE FORTE

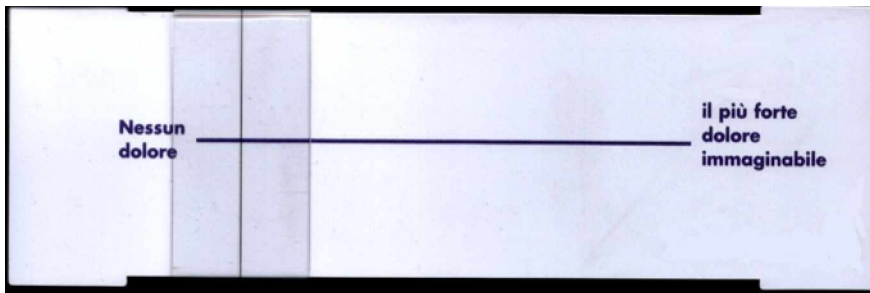
4 = DOLORE FORTISSIMO

5= DOLORE ATROCE

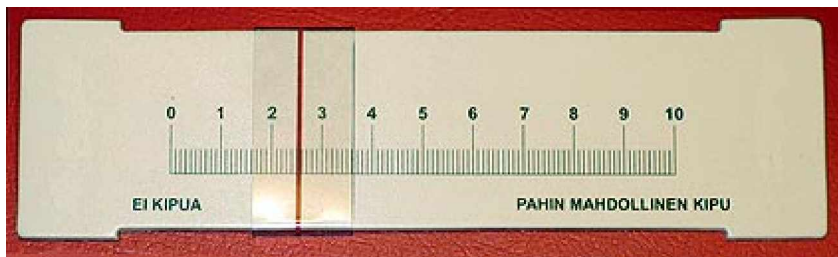
I pregi della scala numerica sono che viene compresa facilmente anche dal paziente anziano e dal bambino sopra i 7 anni di età, è facile da somministrare anche più volte al giorno, ha una buona validità e fedeltà.

Tuttavia essa ha anche dei difetti che si riconoscono in limitate categorie di risposta, risulta essere meno sensibile ai cambiamenti del dolore rispetto alla VAS, è una scala di misura unidimensionale.

SCALA ANALOGICO VISIVA (VISUAL ANALOGUE SCALE VAS)



righello VAS: fronte



righello VAS: retro

La scala VAS è costituita da una linea di 100mm alle cui estremità si trovano l'assenza di dolore 0mm e il più forte dolore immaginabile 100mm.

Il paziente viene invitato ad indicare su questa linea il punto che corrisponde all'intensità del dolore provato.

Sul retro della scala VAS è presente un righello millimetrato che permette di vedere la distanza in mm tra l'estremità sinistra, 0, e il punto segnato dal paziente: tale valore indica l'intensità del dolore provato dal paziente in quel momento.

La scala VAS è per taluni pazienti difficile da comprendere (7-26% di pazienti *complianti*). (Herr K.A., *Mobily PR*. 1993.)

Questa procedura di rilevazione, infatti, richiede che il paziente sia in grado di equiparare la lunghezza del tratto considerato, dall'estremità sinistra al punto marcato, all'intensità del proprio dolore, e per alcuni pazienti trovano il concetto troppo astratto e difficile da afferrare. E' necessaria, inoltre una certa coordinazione visiva e motoria che può essere ridotta nel post-operatorio.

Il costrutto di questa scala è sicuramente valido infatti vi è buona correlazione tra valori VAS e intensità del dolore. Ha un'elevata sensibilità legata all'alto numero di risposte possibili che rendono la scala VAS capace di individuare anche minime variazioni di intensità di dolore. Ha una buona ripetibilità e riproducibilità.

Il vantaggio principale della scala VAS tuttavia è che si tratta di una scala lineare. (Chapman C.R., Casey K.L., Dubner R. et al. 1985.). Questo significa che i dati ottenuti utilizzando la scala VAS sono uniformemente distribuiti e i punteggi VAS sono proporzionali tra loro. (Myles et al. 1999.)

SCALE MULTIDIMENSIONALI

Il controllo più completo del dolore si ottiene utilizzando scale multidimensionali che sono:

- *McGill Pain Questionnaire*
- *Brief Pain Inventory*
- *Pain Perception Profile*
- *Diario del dolore*

Ma queste scale sono improponibili nella pratica clinica ad un paziente con dolore acuto perché richiedono tempi molto lunghi ed inoltre la loro validità dipende dalla conoscenza di termini appropriati da parte del paziente. (*Melzack R. 1987; Walsh T.D. 1984.*)

Sono invece utilizzate per il dolore cronico.

MC GILL PAIN QUESTIONNAIRE:

E' lo strumento multidimensionale maggiormente utilizzato nei casi di dolore oncologico.

E' un questionario costituito da 102 termini, suddivisi in 3 classi maggiori che analizza il dolore nella sua componente sensoriale, affettiva, valutativa, e 20 sottoclassi che contengono un gruppo di parole considerate qualitativamente simili.

In particolare la componente sensoriale è indagata tenendo conto delle variazioni di dolore nel tempo, della localizzazione dei punti dolorosi, del livello attuale di dolore mediante una VRS a 6 punti.

E' un metodo molto valido, affidabile e sensibile ma è troppo lungo e complesso per essere effettuato al letto del paziente nel post-operatorio, infatti è concettualmente complesso e spiegazione somministrazione e calcolo del punteggio ottenuto richiedono all'incirca 20 minuti.

La comprensione del questionario dipende dal livello culturale del paziente e dalla conoscenza di precisi termini e aggettivi che descrivono il dolore. Questo può creare dei "bias" culturali ed educazionali, per cui la scelta dei termini usati per descrivere il dolore ricade su parole e/o aggettivi più frequentemente usati in famiglia.

Il Mc Gill Pain Questionnaire è utilizzato sia per il dolore acuto sia, soprattutto, per quello cronico. Nel caso di valutazione del dolore acuto i punteggi più alti sono ottenuti nella valutazione della componente sensoriale del dolore piuttosto che in quella affettiva o valutativa.

Il confronto tra VAS e Mc Gill Pain Questionnaire ha dimostrato che la scala VAS è più sensibile nella pratica clinica e nei *trials* clinici, per valutazioni del dolore protratte per oltre 24 ore. (*Melzack R. 1987.*)

Esiste anche una versione ridotta di questa scala che consta solo di 15 aggettivi rappresentanti le dimensioni sensitiva e affettiva del dolore.

VERSIONE ITALIANA DEL MC GILL PAIN QUESTIONAIRE

ISTRUZIONI: Metta una crocetta nella casella grigia corrispondente all'aggettivo che meglio descrive il suo dolore (solamente un aggettivo per ciascun gruppo). Se non trova un aggettivo adatto, vada pure avanti senza barrare alcuna casella.

1° gruppo	2° gruppo	3° gruppo	4° gruppo	5° gruppo
1. Tremolante	1. Salta qua e là	1. Punge come	1. Tagliente come	1. E' forte come
2. Vibrante	2. Fulmineo	uno spillo	una lametta	un pizzicotto
3. Pulsante	3. E' come una molla che scatta	2. Buca come un ago	2. Tagliente come un coltello	2. Stringe
4. Che picchia		3. Buca come un chiodo	3. Lacerante	3. E' come un crampo
5. Battente		4. E' come una pugnolata		4. Rode
6. Martellante		5. Lancinante		5. Schiacciante
6° gruppo	7° gruppo	8° gruppo	9° gruppo	10° gruppo
1. Stira	1. Caldo	1. Da' formicolio	1. Sordo	1. Sensibile al
2. Tira	2. Scotta	2. Pizzica e irrita	2. Da'	tocco
3. Contorce	3. Brucia	3. Vivo	indolenzimento	2. Teso
	4. Rovente	4. Acuto	3. Fa male	3. Raschia
			4. Da' sofferenza	4. Spezza
			5. Gravoso	

11° gruppo	12° gruppo	13° gruppo	14° gruppo	15° gruppo
1. Siancante	1. Nauseante	1. Allarmante	1. Affligge	1. Grave
2. Spossante	2. Soffocante	2. Spaventoso	2. Prostrante	2. Accesante
		3. Terrificante	3. Crudale	
			4. Feroce	
			5. Mortale	
16° gruppo	17° gruppo	18° gruppo	19° gruppo	20° gruppo
1. Noioso	1. Si propaga	1. Fasciante	1. Fresco	1. Seccante
2. Disturbante	2. Si diffonde a raggiera	2. Intorpidisce	2. Freddo	2. Dà disgusto
3. Penoso		3. Tirante	3. Congelante	3. Dà tormento
4. Intenso	3. Penetrante	4. Strizza		4. Terribile
5. Insopportabile	4. Perforante	5. Strappa		5. Torturante
Spazio riservato all'intervistatore				
PRI-S	PRI-A	PRI-V	PRI-TOT	N° Parole Utilizzate

BRIEF PAIN INVENTORY:

E' uno strumento di valutazione del dolore facile da usare e quantifica sia l'intensità del dolore sia la disabilità che esso provoca nel paziente.

Consiste in una serie di domande(descrittori) inerenti l'intensità del dolore e la conseguente limitazione funzionale. Tali domande indagano gli aspetti delle precedenti 24 ore (ubicazione, intensità, impatto del dolore sulla vita del paziente, tipo ed efficacia di alcuni trattamenti).

Occorrono dai 5 ai 15 minuti per la compilazione di questo questionario

BRIEF PAIN INVENTORY (SHORT FORM)

Study ID# _____ Hospital # _____
do not write above this line.

Date: _____

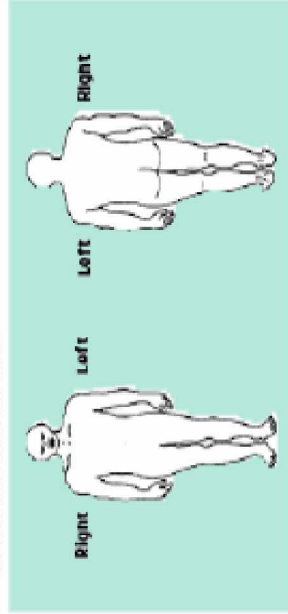
Time: _____

Name: _____ Last _____ First _____ Middle Initial _____

1) Throughout our lives, most of us have had pain from time to time (such as minor headaches, sprains, and toothaches). Have you had pain other than these everyday kinds of pain today?

1. yes 2. no

2) On the diagram, shade in the areas where you feel pain. Put an X on the area that hurts the most.



3) Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain at its **WORST** in the past 24 hours.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Pain Pain as bad as you can imagine

4) Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain at its **LEAST** in the past 24 hours.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Pain Pain as bad as you can imagine

5) Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain on the **AVERAGE**.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Pain Pain as bad as you can imagine

6) Please rate your pain by circling the one number that tell how much pain you have **RIGHT NOW**.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Pain Pain as bad as you can imagine

7) What treatments or medications are you receiving for your pain?

8) In the past 24 hours, how much **RELIEF** have pain treatments or medications provided? Please circle the one percentage that most shows how much relief you have received.

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%
No relief Complete relief

9) Circle the one number that describes how, during the past 24 hours, **PAIN HAS INTERFERED** with your:

A. General Activity:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not interfere Completely interferes

B. Mood

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not interfere Completely interferes

C. Working Ability

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not interfere Completely interferes

D. No real work (includes both work outside the home and housework)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not interfere Completely interferes

E. Relation with other people

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not interfere Completely interferes

F. Sleep

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not interfere Completely interferes

G. Enjoyment of life

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not interfere Completely interferes

Copyright © 1997 Charles S. Chelwood, PhD

Esiste una versione italiana: “Breve questionario per la valutazione del dolore”:

SELEZIONE DELLA VERSIONE ITALIANA DEL BRIEF PAIN INVENTORY:

- Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore peggiore nelle ultime 24 ore:

1 nessun dolore	2	3	4	5	6	7	8	9	10 il dolore più forte che possa immaginare
-----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---

- Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore più lieve nelle ultime 24 ore:

1 nessun dolore	2	3	4	5	6	7	8	9	10 il dolore più forte che possa immaginare
-----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---

- Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore in media nelle ultime 24 ore:

1 nessun dolore	2	3	4	5	6	7	8	9	10 il dolore più forte che possa immaginare
-----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---

- Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive quanto dolore ha in questo momento:

1 nessun dolore	2	3	4	5	6	7	8	9	10 il dolore più forte che possa immaginare
-----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Da Martini C, Caraceni A.

MISURAZIONE PSICOFISICA:

Nell'intento di accorciare la distanza tra approccio di laboratorio e approccio clinico alcuni utilizzano i metodi di “*cross-modality*” per misurare l'esperienza del dolore.

Secondo questo metodo, un'esperienza di dolore, rappresentata da una serie di termini che descrivono il dolore stesso, viene quantificata accoppiandola a uno stimolo che riguarda una diversa modalità sensitiva, come la forza di una stretta di mano, la durata di un evento, la lunghezza di una linea o l'altezza di una voce.

In tale contesto, i termini descrittivi possono essere utilizzati come risposte da scegliere da parte dei soggetti esposti agli stimoli nocivi. Il contesto di proporzionalità è centrale nell'esecuzione del procedimento.

Questa tecnica probabilmente determina meno errori e fornisce risultati più coerenti rispetto alle misurazioni con le scale per categorie. E' inoltre in grado di classificare il dolore per più di una dimensione.

Ad esempio il Pain Perception Profile contiene tre serie di termini descrittivi con 12 termini per ciascuna serie, tratti dall' MPQ. Questi termini rifletterebero l'intensità del dolore nonché le

qualità affettive e sensitive, poi con tecniche psicofisiche a ciascuna serie viene assegnato un valore, per poi attribuire a ciascuna componente una scala di rapporto.

DIARIO DEL DOLORE:

Un modo pratico e molto utilizzato per valutare i comportamenti da dolore è quello di chiedere ai pazienti di tenere un diario giornaliero delle loro attività.

Solitamente i pazienti registrano il numero di volte che compiono delle attività specifiche, ad esempio sedere, camminare etc., e quanto tempo dedicano ad esse.

Il diario del dolore è una esposizione scritta delle esperienze e del comportamento giornaliero. Si tratta di una quantificazione indiretta ma spesso si è dimostrata attendibile e utile per analizzare giornalmente i mutamenti delle condizioni patologiche e la risposta alla terapia.

Fondamentale per questo tipo di misurazione è l'accurata registrazione degli eventi da parte del paziente

SCALE PER LA MISURAZIONE DEL DOLORE NEI BAMBINI

I bambini sottoposti ad intervento chirurgico sperimentano dolore nel periodo postoperatorio. (*Mather L, Mackie J. 1983.*)

Studi epidemiologici hanno ampiamente dimostrato che i bambini ricevono dosi di analgesici inadeguate e ad intervalli maggiori rispetto all'adulto. (*Purcell-Jones G, Dorman F, Sumner E. 1988.*)

Scale per la misurazione del dolore:

- | | |
|-------------------|--|
| • 0 - 1 mese | Premature Infant Pain Profile (PIPP) |
| • 1 mese – 2 anni | Objective Pain Scale (OPS a 4 items) |
| • 2 - 3 anni | Objective Pain Scale (OPS a 7 items) |
| • 3 - 7 anni | Children Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) + Faces Pain Scale (a 5 faccine, Face Happy-Sad Scale, Wong-Baker Faces Scale) |
| • 7 – 14 anni | CHEOPS + Visual Analogue Scale (VAS). |

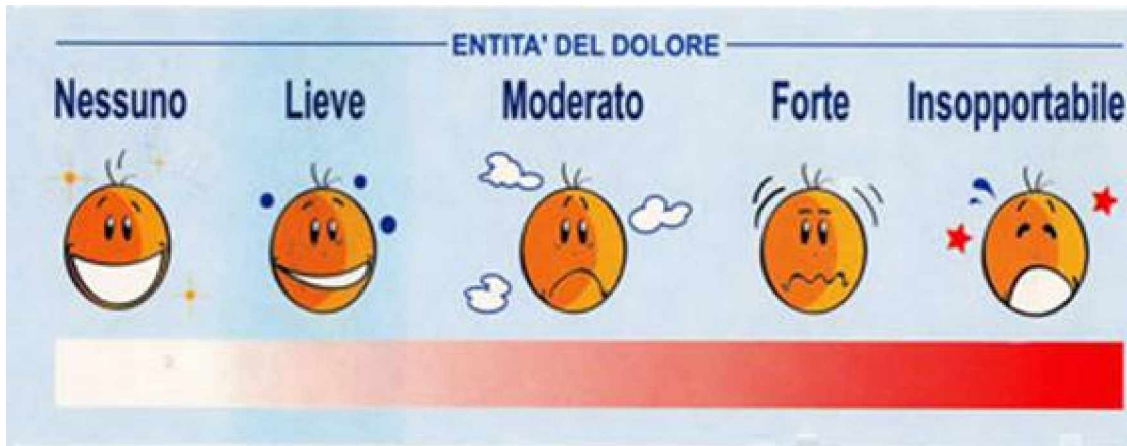
PIPP PROFILO DEL DOLORE NEL PREMATURO:

PROCEDURA	INDICATORE	0	1	2	3	punteggio
Grafico	Età gestazionale al momento dell'osservazione	36 settimane e più	32 settimane - 35 settimane + 6 giorni	28 settimane - 35 settimane + 6 giorni	Meno di 28 settimane	
Osserva il bambino 15 sec Osservazione di base: FC Saturazione O ₂	Stato comportamentale	Sveglio/ Attivo Occhi aperti Movimenti facciali Pianto con occhi aperti o chiusi	Sveglio/ Quiet Occhi aperti Nessun movimento facciale	Sonno / Attivo Occhi chiusi Movimenti facciali	Sonno/ Quiet Occhi chiusi Nessun movimento facciale	
Osserva il bambino per 30 sec	FC	Aumento da 0 a 4 bpm	Aumento da 5 a 14 bpm	Aumento da 15 a 24 bpm	Aumento di 25 bpm o più	
	Saturazione O ₂	Diminuzione da 0 al 2,4%	Diminuzione del 2,5 - 4,9 %	Diminuzione del 5 – 7,4 %	Diminuzione del 7,5% o più	
	Corrugia sopracciglio	Mai 0 -9 % del tempo	Minimo 10 – 39% del tempo	Moderato 40 – 69 % del tempo	Massimo 70 % del tempo o più	
	Strizza gli occhi	Mai	Minimo	Moderato	Massimo	
	Piega nasolabiale	Mai	Minimo	Moderato	Massimo	
						PUNTEGGIO TOTALE

MISURAZIONE OBIETTIVA DEL DOLORE (OBJECTIVE PAIN SCALE – OPS 4 ITEMS):

PRESSIONE ARTERIOSA	+ 10 % pre-operatoria	0
	+ 10-20 % pre-operatoria	1
	+ 20 % pre-operatoria	2
PIANTO	Assenza di pianto	0
	Pianto consolabile	1
	Pianto inconsolabile	2
MOVIMENTO	Assenza di movimento	0
	Irrequietezza	1
	Movimenti convulsi	2
AGITAZIONE	Calmo addormentato	0
	Lieve	1
	Intensa e continua	2

FACE PAIN SCALE:



CHEOPS:

ITEMS	COMPORTAMENTO	PUNTEGGIO	DEFINIZIONE
Pianto	Assenza di pianto	1	Il bambino non sta piangendo
	Lamento	2	Il bambino si sta lamentando sommestamente, sta piangendo in silenzio
	Pianto	2	Il bambino sta piangendo, ma il pianto è somnesso o Lamentoso
	Pianto disperato	3	Il bambino è in un pianto disperato singhiozzante (il punteggio può essere assegnato sia che il bambino si lamenti o no)
Faccia	Normale	1	L'espressione della faccia è normale
	Sofferente	2	Il punteggio viene assegnato solo se l' espressione della faccia è chiaramente sofferente
	Sorridente	3	Il punteggio è assegnato solo se l'espressione della faccia è chiaramente positiva
Parole	Silenzio	1	Il bambino non sta parlando
	Lamentele su altre cose	1	Il bambino si lamenta ma non per il dolore: es. " io voglio vedere la mamma " o " io ho sete "
	Lamentele di dolore	2	Il bambino si lamenta per il dolore
	Lamentele su l'una e l'altra cosa	2	Il bambino si lamenta sia per il dolore che per altre cose: es. " Mi fa male - Voglio vedere la mamma"
	Positive	0	Ogni dichiarazione che il bambino fa è positiva oppure parla su altre cose senza lamentarsi
Dorso	Normale	1	Il corpo (esclusi gli arti) sta fermo; il dorso è normale
	Sgusciantе	2	Il corpo è in movimento in maniera sgusciantе e sinuoso
	Teso	2	Il corpo è inarcato e rigido
	Tremante	2	Il corpo è percorso da brividi o da scosse involontarie
	Dritto	2	Il corpo è in una posizione verticale o dritta
	Immobilizzato	2	Il corpo è immobilizzato
Tatto	Non tocca	1	Il bambino non sta toccando o afferrando la ferita

	Allunga la mano	2	Il bambino allunga la mano verso la ferita ma non la tocca
	Tocca	2	Il bambino tocca adagio la ferita o la zona della ferita
	Stringe	2	Il bambino sta vigorosamente stringendo la ferita
	immobilizzato	2	Il bambino tiene le braccia immobili
Gambe	Normali	1	Le gambe possono essere in qualsiasi posizione ma sono rilassate: sono compresi movimenti di tipo acquatico o sinuosi
	Contorcenti / calcianti	2	Movimenti delle gambe decisamente agitati o irrequieti e/o tira calci con un piede o con i piedi
	Dritte / irrigidite	2	Le gambe sono irrigidite e o bloccate strette vicino al corpo e restano lì
	Distese immobilizzate	2	Distese o rannicchiate piegate all' altezza del ginocchio Le gambe del bambino sono tenute a freno, piegate
IL DOLORE VIENE TRATTATO CON PUNTEGGIO UGUALE O SUPERIORE A 7			

Infine possiamo prendere in considerazione come metodo per la misurazione del dolore la

PCA (PATIENT CONTROLLED ANALGESIA:

E' una analgesia controllata dal paziente. Trova il proprio razionale nel fatto che essendo il dolore un sintomo, e in quanto tale soggettivo, solo il paziente può essere in grado di stabilire se e quando deve essere somministrato l'analgésico e se il dosaggio è sufficiente e la terapia efficace.

Il farmaco viene somministrato mediante delle pompe programmate ed è lo stesso paziente schiacciando un pulsante a richiedere e somministrare ulteriore farmaco.

Il farmaco maggiormente utilizzato è la morfina: l'infusione in seguito alla richiesta del paziente è di 1mg con una dose limite in 4 ore che varia da 10mg a 20mg a seconda dell'età del paziente. Esiste inoltre la possibilità di impostare una dose di carico di 2mg somministrata subito dopo l'intervento. La pompa è inoltre regolata in modo tale da avere un *lock-out time* cioè un periodo refrattario durante il quale anche se il paziente preme per avere altro farmaco esso non viene somministrato.

Secondo *Bodian et al.* la richiesta di un cambio terapeutico, che si verifica nel momento stesso in cui il paziente preme per avere ulteriore analgesico, indicherebbe una variazione dell'intensità del DPO.

Il consumo di oppioidi può essere assunto come indice globale dell'intensità di dolore provata dal paziente anche se non può essere inteso come un elemento di misura dello stesso, non sostituendo il *self-report*. (*Nicosia F., Zappi L., Villani L. et al. 1990.*)

La PCA influenza il livello di dolore provato dal paziente: la possibilità di controllo della terapia antalgica infatti modifica il comportamento del paziente determinando un'assunzione inferiore di quantità di farmaco riferendo, comunque, livelli di dolore più bassi. (*Lehmann K.A. 1993.*)

APPLICAZIONI NELLA CLINICA DELLE SCALE PER LA MISURAZIONE DEL DOLORE

La misurazione del dolore risulta più efficace se usiamo sempre lo stesso strumento, il paziente viene adeguatamente informato su ciò che stiamo facendo, ci soffermiamo a prestare attenzione alle convinzioni, dubbi e paure espresse dal paziente.

Inoltre dobbiamo precisare che, a causa della natura del dato misurato, nella valutazione del dolore nessuna scala costituisce il *gold standard*, (Benhamou D. 1998) quindi la scelta del tipo di scala è essenzialmente affidata alle caratteristiche del paziente e alle preferenze dell'intervistatore.

Nell'ambito del dolore post-operatorio e nel pronto soccorso sono sicuramente indicate le scale unidimensionali essendo più veloci ed immediate da utilizzare.

Nel dolore cronico vengono, invece, utilizzate le scale multidimensionali che valutano più approfonditamente anche l'aspetto emotivo emozionale.

Tuttavia i metodi a disposizione sono da considerarsi insufficienti, soprattutto per quanto riguarda la misurazione del DPO, ed incapaci di validare a pieno l'efficacia dei nostri trattamenti antalgici. E' necessario sviluppare metodi che possano consentire la misurazione della soglia del dolore e in generale di tutte quelle caratteristiche del paziente che possono essere predittive di dolore post-operatorio.

Questo significa che è fondamentale un confronto tra post-operatorio e pre-operatorio in modo tale che il paziente sia realmente controllo di se stesso.

SCOPO DELLO STUDIO

- Verificare l'attuabilità di un test completamente elaborato dal nostro gruppo e denominato Syringe pen test, che potrebbe rivelarsi utile nella pratica clinica per valutare pre-operatoriamente il dolore. Questo test, assolutamente semplice e riproducibile, secondo la nostra ipotesi, ha le potenzialità per fornire una nuova chiave di lettura nell'interpretazione del dolore acuto post-chirurgico e per predire il dolore post-operatorio severo.
- Stabilire l'esistenza di un'eventuale relazione tra le misure ottenute mediante il syringe pen test e il grado di ansia di stato e di tratto determinata con lo STAI test
- Stabilire l'esistenza di un'eventuale relazione tra le misure ottenute mediante il syringe pen test e quelle ottenute mediante il cold test, metodo che in precedenti studi si è dimostrato efficace nel determinare la soglia del dolore e la tolleranza.

MATERIALI E METODI

Lo studio condotto in accordo con i principi etici stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ha avuto l'approvazione del Comitato Etico Locale prima di essere iniziato. Il reclutamento dei partecipanti allo studio prevedeva la somministrazione del Consenso Informato e prima ancora un'adeguata informazione verbale e soprattutto cartacea. Ai partecipanti allo Studio veniva fornito materiale descrittivo le finalità dello studio e la procedura utilizzata.

Per partecipare allo studio dovevano essere rispettati i criteri elencati qui di seguito.

CRITERI DI INCLUSIONE:

- **Età > 18 aa**
- **Entrambi i sessi**

CRITERI DI ESCLUSIONE:

- **ETÀ < 18 aa,**
- **Assunzione di farmaci per disturbi della sfera psichiatrica**
- **Storia di dolore cronico o recente (<8gg) e/o uso cronico o recente (<8gg) di farmaci antidolorifici**
- **Nessuna ingestione di antitussivi (destrometorfano) sino a 48 h prima**

Non era previsto alcun compenso per la partecipazione allo studio.

Sulla scheda di raccolta dati (vedi allegato n°1) venivano registrati: iniziali del paziente, età, sesso, peso, altezza, scolarità, notizie anamnestiche circa le esperienze personali con il dolore (odontalgia, cefalea, lombalgie ecc), risultato dei tests.



AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA

IVUO ANESTESIA E RIANIMAZIONE



*Studio Clinico "VALUTAZIONE DEL DOLORE MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE IN SOGGETTI
VOLONTARI DI TEST NON CONVENZIONALI."*

SCHEDA RILEVAZIONE DATI

Data.....

Iniziale volontario.....

Età..... Peso..... Altezza..... Grado di Scolarità..... Attività lavorativa.....

NOTIZIE ANAMNESTICHE

Diabete ☐si☐no Ipertensione arteriosa ☐si☐no Ulcera peptica ☐si☐no

Cefalee addominali ☐si☐no Cefalea ☐si☐no Odontalgia ☐si☐no

Demenza ☐si☐no Lombalgia ☐si☐no Angina, infarto ☐si☐no Traumi ☐si☐no

Cure Odontoiatriche.....

Prossimi Interventi chirurgici in odontoiatria in AL.....

Prossimi Interventi chirurgici in anestesi generale.....

Se sicura.....

Prossimi ricoveri ospedalieri.....

Motivo ricovero ospedaliero.....

Se disesse femminile, n° parti.....

n° di Farmaci assunti cronicamente.....

Note.....

RISULTATI TEST

STAI TEST forma y Spiegelberg → Risultato STAI-S..... Risultato STAI-T.....

Test syringe pen → Risultato (punteggio VAS).....

Test del freddo → Stimolo tino..... Threshold time..... Tolleranza.....

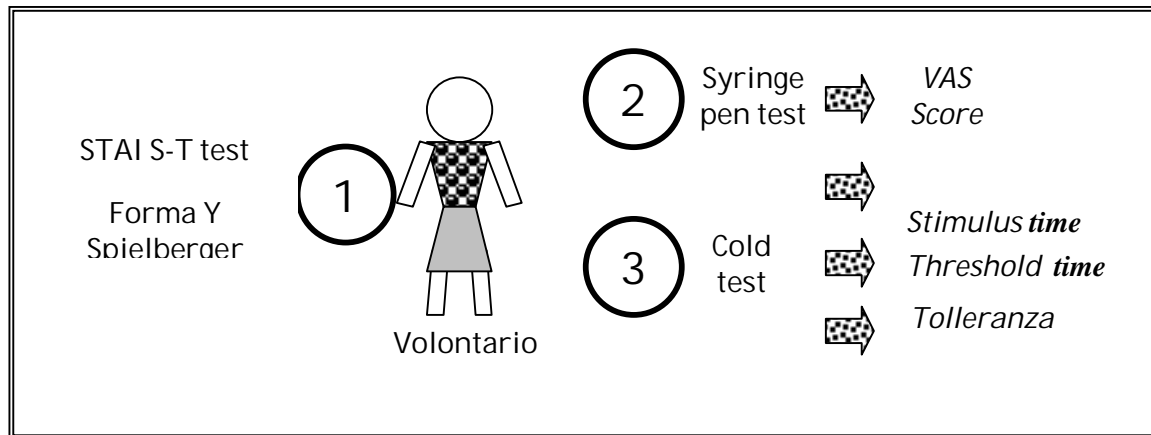
IVUO ANESTESIA E RIANIMAZIONE-AQUI

Allegato

n° 1: Scheda Rilevazione Dati

Ciascun partecipante allo studio veniva sottoposto a 3 sessioni di tests (figura 1):

1. STAI Test di stato e di tratto
2. Syringe pen test
3. Cold test.



In tutto hanno partecipato 78 pazienti di ambo i sessi.

TESTS

Su un form dopo la raccolta dei dati relativi alle caratteristiche generali dei volontari sono stati somministrati in ordine un 1° test già validato in letteratura (STAI Test forma Y) utile per valutare l'ansia e altri 2 test: Cold Test (metodo di valutazione del dolore già utilizzato in letteratura che consiste nell'induzione dello stimolo doloroso mediante acqua fredda a temperatura controllata, consente la determinazione della soglia del dolore e della tolleranza), e il Syringe pen test, test completamente elaborato dal nostro gruppo finalizzato a determinare la reazione al medesimo stimolo doloroso.

Descrizione Tests

STAI test Forma Y di Spielberger: si tratta di un questionario di personalità o di autovalutazione preoperatoria, come consigliato nel manuale di Spielberger, in quanto l'inventario contiene degli item, che appaiono come chiare misure di ansia.(vedi allegato). Tramite questo questionario, già validato in ambito scientifico, viene valutata l'ansia di stato e di tratto. In particolare con l'ansia di stato l'esaminato viene invitato a segnare il numero posto sul lato destro di ogni informazione che meglio descrive l'intensità dei propri sentimenti in quel momento: (1. Per nulla; 2. Un po'; 3. Abbastanza; 4. Moltissimo).

Nella scala di valutazione del Tratto, invece, agli esaminati viene chiesto di indicare come si sentono generalmente, valutando la frequenza con cui provano sentimenti di ansia. (1. Quasi mai; 2. Qualche volta; 3. Spesso; 4. Quasi sempre.)

Ad ogni voce dello STAI è attribuito un punteggio ponderato da 1 a 4.

Per ottenere i punteggi delle scale STATO A e TRATTO A si sommano semplicemente i punteggi dei 20 item, che costituiscono ciascuna scala. I punteggi di entrambe le scale possono variare da un minimo di 20 ad un massimo di 80.

Tramite questo questionario viene valutata l'ansia di stato e di tratto. In particolare con l'ansia di stato l'esaminato viene invitato a segnare il numero posto sul lato destro di ogni informazione che meglio descrive l'intensità dei propri sentimenti in quel momento: (1. Per nulla; 2. Un po'; 3. Abbastanza; 4. Moltissimo).

Nella scala di valutazione del Tratto, invece, agli esaminati viene chiesto di indicare come si sentono generalmente, valutando la frequenza con cui provano sentimenti di ansia. (1. Quasi mai; 2. Qualche volta; 3. Spesso; 4. Quasi sempre.)

Ad ogni voce dello STAI è attribuito un punteggio ponderato da 1 a 4. La valutazione 4 indica la presenza di un alto livello di ansia in 10 affermazioni della scala STATO-A e in 11 item della TRATTO-A. Un'uguale valutazione indica l'assenza di ansia per i restanti quesiti. I punteggi ponderati degli item dell'ansia presente sono gli stessi dei numeri indicati sulla scheda del test. I punteggi ponderati dei quesiti per l'ansia assente vanno invertiti: le risposte 1, 2, 3, e 4, sono valutate rispettivamente 4, 3, 2 e 1.

Gli item dell'ansia assente per i quali i punteggi ponderati vanno invertiti, nelle due diverse scale, sono:

§ STATO-A: 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20

§ TRATTO-A: 21, 23, 26, 27, 30, 33, 34, 36, 39.

Per ottenere i punteggi delle scale STATO A e TRATTO A si sommano semplicemente i punteggi dei 20 item, che costituiscono ciascuna scala, tenendo conto del fatto che i punteggi sono capovolti per le domande sopradette. I punteggi di entrambe le scale possono variare da un minimo di 20 ad un massimo di 80.

STAI FORM Y-1

Scala di autovalutazione

Istruzioni: sono di seguito riportate alcune frasi che le persone spesso usano per descriversi. Legga ciascuna frase e poi contrassegni con una crocetta il numero che indica come lei si sente adesso, cioè in questo momento. Non ci sono risposte giuste o sbagliate. Non impieghi troppo tempo per rispondere alle domande e dia la risposta che le sembra descrivere meglio il suo attuale stato d'animo.

Parte I: le domande da 1 a 20 indicano come si sente in questo momento.

	Per nulla	Un po'	Abbastanza	Moltissimo
1. Mi sento calmo	1	2	3	4
2. Mi sento sicuro	1	2	3	4
3. Sono teso	1	2	3	4
4. Mi sento sotto pressione	1	2	3	4
5. Mi sento tranquillo	1	2	3	4
6. Mi sento turbato	1	2	3	4
7. Sono attualmente preoccupato per possibili disgrazie	1	2	3	4
8. Mi sento soddisfatto	1	2	3	4
9. Mi sento intimorito	1	2	3	4
10. Mi sento a mio agio	1	2	3	4
11. Mi sento sicuro di me	1	2	3	4
12. Mi sento nervoso	1	2	3	4
13. Mi sento agitato	1	2	3	4
14. Mi sento indeciso	1	2	3	4
15. Sono rilassato	1	2	3	4
16. Mi sento contento	1	2	3	4
17. Sono preoccupato	1	2	3	4
18. Mi sento confuso	1	2	3	4
19. Mi sento disteso	1	2	3	4
20. Mi sento bene	1	2	3	4

Figura 2: STAI di stato.

Parte II: le domande da 21 a 40 indicano come si sente generalmente.				
	Quasi mai	Qualche volta	Spesso	Quasi sempre
21. Mi sento bene	1	2	3	4
22. Mi sento teso ed irrequieto	1	2	3	4
23. Sono soddisfatto di me stesso	1	2	3	4
24. Vorrei poter essere felice come sembrano essere gli altri	1	2	3	4
25. Mi sento un fallito	1	2	3	4
26. Mi sento riposato	1	2	3	4
27. Io sono calmo, tranquillo e padrone di me.	1	2	3	4
28. Sento che le difficoltà si accumulano tanto da non poterle superare	1	2	3	4
29. Mi preoccupo troppo di cose che in realtà non hanno importanza.	1	2	3	4
30. Sono felice	1	2	3	4
31. Mi vengono pensieri negativi	1	2	3	4
32. Manco di fiducia in me stesso	1	2	3	4
33. Mi sento sicuro	1	2	3	4
34. Prendo decisioni facilmente	1	2	3	4
35. Mi sento inadeguato	1	2	3	4
36. Sono contento	1	2	3	4
37. Pensieri di scarsa importanza mi passano per la mente e mi infastidiscono	1	2	3	4
38. Vivo le delusioni con tanta partecipazione da non poter togliermeli dalla testa	1	2	3	4
39. Sono una persona costante	1	2	3	4
40. Divento teso e turbato quando penso alle mie attuali preoccupazioni	1	2	3	4

Figura 3: STAI di tratto

Syringe Pen test: i soggetti reclutati sono stati punti con una syringe pen (**Accu-Check Softclix, Roche ®**), usata generalmente per i pazienti diabetici, come per eseguire uno stick glicemico. La syringe pen offre la possibilità di eseguire con un semplice gesto uno stimolo che è assolutamente riproducibile. A priori si è scelto di pungere con una bassa pressione (n° 3 della syringe pen, la gradazione della pressione va da 0.5 a 5.5). Dopo la puntura del dito indice della mano dominante il paziente viene invitato a esprimere un numero per definire la sensazione dolorosa evocata, basandosi sulla Visual Analog Scale (VAS), scala di valutazione del dolore che va da 0 a 10 e in cui lo 0 corrisponde a nessun dolore e 10 al massimo dolore immaginabile..

Cold Test: i soggetti erano invitati ad immergere l'altra mano in un apposito recipiente contenente acqua fredda e ghiaccio. La mano veniva immersa sino ad una linea immaginaria passante per il processo stiloideo dell'ulna. L'acqua utilizzata (500 ml) veniva tenuta in un frigorifero a 4°C per 12 h e ad essa veniva aggiunto del ghiaccio sino al raggiungimento di 8 °C (il test veniva eseguito all'interno della Clinica Chirurgica, nel periodo invernale e quindi in un ambiente riscaldato). La temperatura dell'acqua era strettamente controllata mediante un termometro adeguato (termometro per analisi chimiche in opale, -10 +50 ° C Celsius, distributore CDL). Il paziente veniva invitato a dire quando avvertiva la minima sensazione dolorosa e quando questa sensazione era simile a quella provocata dalla puntura della syringe pen, nel frattempo veniva cronometrato un tempo considerando lo 0 il momento in cui veniva immersa la mano nel recipiente. Quando il soggetto riferiva la percezione di una sensazione dolorosa, veniva registrato un tempo che abbiamo denominato ***“Threshold Time”***, quando invece avvertiva una sensazione paragonabile a quella evocata dallo stick, veniva registrato un tempo definito da noi come ***“Stimulus Time”***. Il paziente se ne era capace, veniva, inoltre, invitato a mantenere la mano immersa nell'acqua col ghiaccio il più possibile in modo da valutare il proprio grado di ***tolleranza***. In maniera arbitraria era stato stabilito un tempo limite di 5 minuti, raggiunto il quale il test veniva considerato negativo e il paziente non responder.

Il paziente definiva il dolore avvalendosi della scala visiva analogica (figura 8).

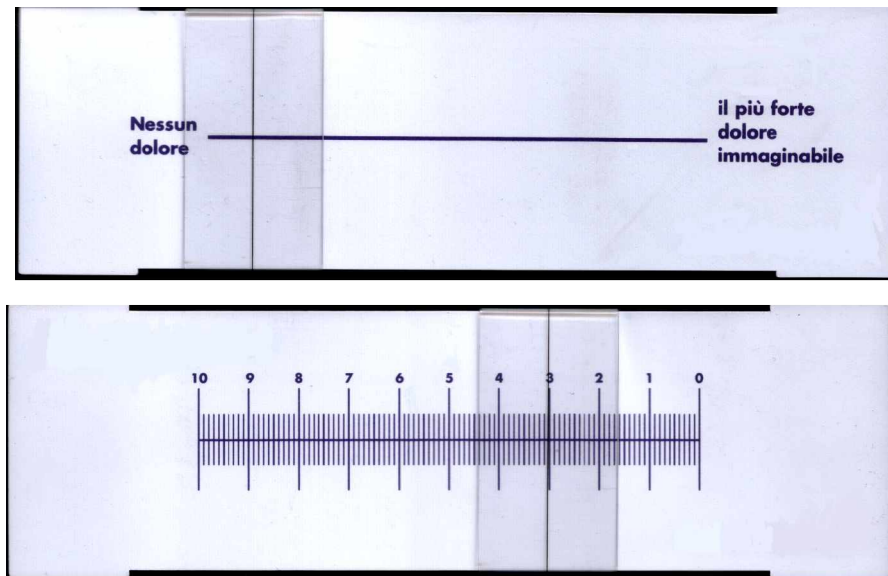


Fig. 8: Scala Visiva Analogica fronte e retro.

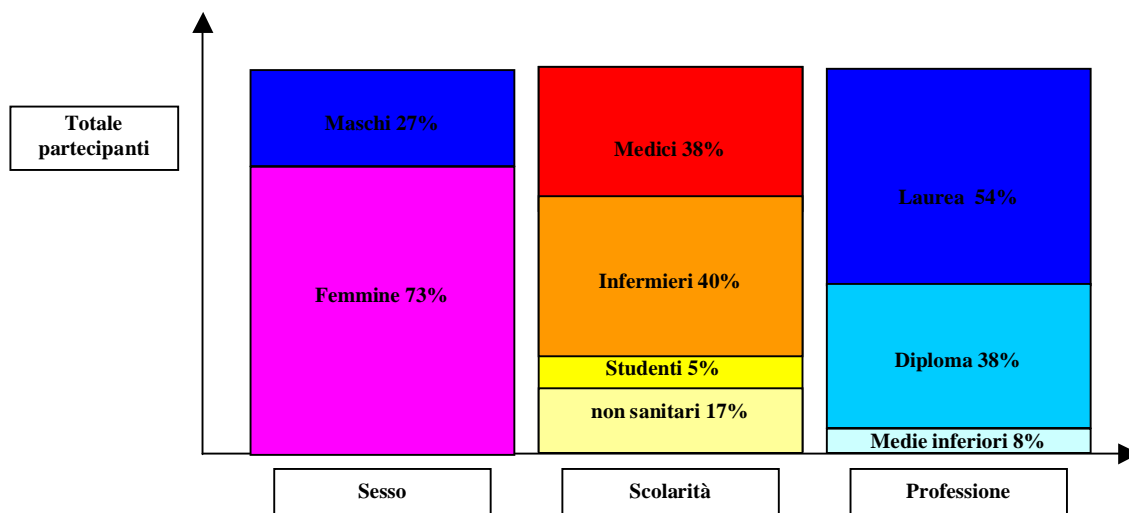
ANALISI STATISTICA

1. Analisi descrittiva delle caratteristiche socio-demografiche ed anamnestiche dei partecipanti allo studio.
2. Analisi di regressione logistica con tecnica stepwise volta ad individuare i determinanti della risposta allo stimolo prodotto dalla Syringe Pen; il punteggio conseguito al Vas dicotomizzato in due categorie (≤ 1 e > 1) è stato impiegato in qualità di variabile risposta mentre le caratteristiche demografiche, socioeconomiche, anamnestiche dei volontari arruolati sono state utilizzate in qualità di variabili esplicative.
3. Verifica, mediante tecniche di regressione lineare, dell'esistenza di una relazione tra Stimulus Time, Threshold Time, tolleranza e VAS alla Syringe Pen;
4. Verifica dell'esistenza di una relazione lineare tra Threshold Time e tolleranza, tra Stimulus Time e tolleranza, tra ansia di stato e di tratto e tolleranza.

RISULTATI

ANALISI DESCRITTIVA

In totale i partecipanti allo studio sono stati 78. Le caratteristiche demografiche sono descritte nel grafico sottostante.



La distribuzione in base alla storia anamnestica dei partecipanti è stata la seguente

	Anamnesi positiva	Anamnesi negativa	% Anamnesi Pos
Diabete	0	78	0%
Ipertensione	3	75	4%
Ulcera peptica	11	67	14%
Coliche addominali	16	62	20%
Cefalea	39	39	50%
Odontalgia	35	40	45%
Dismenorrea	27	51	35%
Lombalgia	40	38	51%
Ischemia cardiaca	1	77	1%
Traumi	22	56	28%

Il punteggio VAS in seguito allo stimolo doloroso da syringe pen è variato da 0 a 10, con un punteggio medio pari 1,8. La Deviazione Standard è stata di 1,9.

Lo stimulus Time per il Cold Test è variato da 0 a 108 secondi. La misurazione è risultata valida solo per 53 volontari in quanto nei rimanenti 25 il VAS alla syringe pen era risultato 0. Il tempo medio è stato di 43.7 secondi e la Deviazione Standard è stata pari a 28.4.

Il Threshold Time è variato da 0 a 216 secondi. La misurazione è risultata valida solo per 74 volontari in quanto nei rimanenti 4 il paziente non percepiva alcun dolore nemmeno dopo 5 minuti che, arbitrariamente, si era deciso indicare come cut-off time per considerare il volontario non responder. Il tempo medio è stato di 38.6 secondi e la Deviazione Standard è stata pari a 38.

Infine per quanto riguarda la tolleranza, il tempo medio è risultato pari a 158.9 con un minimo di 17 sino a più di 5 minuti dei soggetti non responders. La Deviazione Standard è risultata pari a 110.15.

ANALISI DI REGRESSIONE

È stato costruito un modello di regressione logistica utilizzando la tecnica stepwise, in cui sono state testate in qualità di variabili esplicative dell'outcome di interesse (punteggio VAS dicotomizzato: ≤ 1 , > 1) le variabili rappresentate nella tabella sottostante:

<i>Variabile</i>	<i>Scala di misura</i>	<i>Modalità</i>
Sesso	Variabile categoriale	0: sesso maschile 1: sesso femminile
Età	Variabile categoriale	0: età minore di 34,5 anni 1: età maggiore di 34,5 anni
Scolarità	Variabile categoriale	0: ultimo titolo di studio conseguito inferiore a laurea o diploma universitario 1: laurea o diploma universitario
Ansia di stato	Variabile categoriale	0: punteggio alla scala STAI inferiore o uguale a 33 1: punteggio alla scala STAI superiore a 33
Ansia di tratto	Variabile categoriale	0: punteggio alla scala STAI inferiore o uguale a 33 1: punteggio alla scala STAI superiore a 33
Patologie rilevate all'anamnesi	Variabile categoriale	0: nessuna patologia 1: almeno una patologia

Tab. 2: variabili utilizzate in qualità di variabili esplicative nella costruzione del modello logistico in cui il punteggio VAS dicotomizzato è stato scelto come variabile dipendente

A partire dal modello saturo sono state selezionate le variabili sesso, età e patologie. La stima puntuale dell'Odds Ratio (OR) per ciascuna di esse suggerisce che le età più avanzate, il sesso femminile e un'anamnesi positiva per una delle patologie di interesse elencate nei materiali e metodi sono associate ad una minor percezione del dolore al test con la Syringe Pen (SP); l'intervallo di confidenza dell'OR esclude l'unità nel caso della variabile età mentre la significatività statistica viene sfiorata nel caso delle altre due variabili arruolate dal modello.

	<i>Odds Ratio</i>	<i>Std. Err.</i>	<i>P> z </i>	<i>95% Conf. Interval</i>
	0.25	0.14	0.010	0.087 - 0.722
<i>Età</i>				
Patologie rilevate all'anamnesi	0.29	0.25	0.150	0.052 - 1.573
Sesso	0.33	0.19	0.061	0.101 - 1.051

Tab. 3: modello di regressione logistica con tecnica stepwise in cui il punteggio VAS dicotomizzato è stato scelto come variabile dipendente

La costruzione dei modelli di regressione lineare in cui il punteggio VAS è stato impiegato in qualità di variabile esplicativa e stimulus time, threshold time e tolleranza sono state scelte come variabili dipendenti, hanno suggerito la possibilità di una correlazione negativa tra VAS e variabili di interesse (coefficienti negativi); tuttavia in nessun caso lo 0 è escluso dall'intervallo di confidenza al 95% e quindi in nessun caso i risultati si possono considerare statisticamente significativi.

Source	SS	df	MS
Model	0.23	1	0.23
Residual	135.09	51	2.64
Total	135.32	52	2.60

Number of obs	53
F(1, 51)	0.09
Prob > F	0.769
R-squared = 0.0017	0.0017
Adj R-squared = -0.0179	-0.0179
Root MSE	1.6275

	<i>Coefficiente</i>	<i>SE</i>	<i>P> t</i>	<i>95% Conf. Interval</i>
Stimulus time	-0.002345	0.007	0.769	-0.0183128 0.0136227
Intercetta	2.21568	0.4132523	0.000	1.386042 3.045319

Tab. 4: modello di regressione lineare in cui il punteggio VAS è stato scelto come variabile dipendente e lo stimulus time come variabile esplicativa

Source	SS	df	MS
Model	11.23	1	11.23
Residual	275.10	72	3.82
Total	286.3	73	3.92

Number of obs	74
F(1, 51)	2.94
Prob > F	0.09
R-squared = 0.0017	0.039
Adj R-squared = -0.0179	-0.026
Root MSE	1.95

	Coefficiente	SE	P> t	95% Conf. Interval	
Threshold time	-0.0103116	0.0060134	0.091	-0.0222	0.0016
Intercetta	2.303795	0.3249766	0.000	1.6559	2.955

Tab. 5: modello di regressione lineare in cui il punteggio VAS è stato scelto come variabile dipendente e il threshold time come variabile esplicativa

Source	SS	df	MS
Model	5.34	1	5.34
Residual	286.80	76	3.77
Total	292.15	77	3.79

Number of obs	78
F(1, 51)	1.42
Prob > F	0.2378
R-squared = 0.0017	0.0183
Adj R-squared = -0.0179	0.0054
Root MSE	1.9426

	Coefficiente	SE	P> t	95% Conf. Interval	
Tolleranza	-0.0239	0.002	0.238	-0.006	0.0016
Intercetta	2.226	0.387	0.000	1.453	2.998

Tab. 6: modello di regressione lineare in cui il punteggio VAS è stato scelto come variabile dipendente e la tolleranza come variabile esplicativa

Infine, i modelli regressivi finalizzati a verificare l'esistenza di una relazione lineare tra stimulus time, threshold time ansia di stato e di tratto e tolleranza hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione positiva tra stimulus time e tolleranza e tra threshold time e tolleranza. In entrambi i casi l'intercetta esclude lo 0. Al contrario nessuna conclusione in favore dell'ipotesi di relazione lineare tra ansia e tollerabilità può essere tratta (le intercette comprendono lo 0).

Source	SS	df	MS
Model	81834.1073	1	81834.1073
Residual	517130.195	51	10139.8077
Total	598964.302	52	11518.5443

Number of obs	53
F(1, 51)	8.07
Prob > F	0.0064
R-squared = 0.0017	0.1366
Adj R-squared = -0.0179	0.1197
Root MSE	100.7

	<i>Coefficiente</i>	<i>SE</i>	<i>P> t</i>	<i>95% Conf. Interval</i>	
Stimulus Time	1.398008	.4921045	0.006	.410067	2.385949
Intercetta	100.1738	25.56835	0.000	48.84323	151.5045

Tab. 7: modello di regressione lineare in cui la tolleranza è stata scelta come variabile dipendente e Lo stimulus time come variabile esplicativa

Source	SS	df	MS
Model	142301.698	1	142301.698
Residual	739698.639	72	10273.5922
Total	882000.338	73	12082.1964

Number of obs	74
F(1, 51)	13.85
Prob > F	0.0004
R-squared = 0.0017	0.1613
Adj R-squared = -0.0179	0.1497
Root MSE	101.36

	<i>Coefficiente</i>	<i>SE</i>	<i>P> t</i>	<i>95% Conf. Interval</i>	
Threshold Time	1.160495	.3118167	0.000	.5388997	1.78209
Intercetta	112.2587	16.85125	0.000	78.66637	145.8511

Tab. 8: modello di regressione lineare in cui la tolleranza è stata scelta come variabile dipendente e il threshold time come variabile esplicativa

Source	SS	df	MS
Model	32.7679517	1	32.7679517
Residual	906691.916	74	12252.5935
Total	906724.684	75	12089.6625

Number of obs	76
F(1, 74)	0.00
Prob > F	0.9589
R-squared = 0.0017	0.00
Adj R-squared = -0.0179	-0.0135
Root MSE	110.69

	Coefficiente	SE	P> t	95% Conf. Interval	
STAI Tratto	-.072652	1.404872	0.959	-2.871921	2.726617
Intercetta	160.8417	53.92167	0.004	53.40041	268.283

Tab. 9: modello di regressione lineare in cui la tolleranza è stata scelta come variabile dipendente e l'ansia di tratto come variabile esplicativa

Source	SS	df	MS
Model	4796.95726	1	4796.95726
Residual	929543.761	76	12230.839
Total	934340.718	77	12134.295

Number of obs	78
F(1, 76)	0.39
Prob > F	0.5330
R-squared = 0.0017	0.0051
Adj R-squared = -0.0179	-0.0080
Root MSE	110.59

	Coefficiente	SE	P> t	95% Conf. Interval	
STAI Stato	-1.120429	1.789079	0.533	-4.683687	2.44283
Intercetta	196.478	61.34057	0.002	74.30764	318.6483

Tab. 10: modello di regressione lineare in cui la tolleranza è stata scelta come variabile dipendente e l'ansia di Stato come variabile esplicativa

CONCLUSIONI

I risultati del Syringe pen Test dimostrano in maniera evidente come il medesimo stimolo doloroso venga percepito in maniera molto diversa dai vari soggetti e soprattutto come spesso anche se la sensazione dolorosa venga descritta come di lieve entità venga usato un differente linguaggio per definirla (punteggio di 2, 4 o 5 per esempio). Dimostrazione sperimentale di questo fatto è data dall'ampiezza della Deviazione Standard da noi registrata. Analoghi risultati sono stati ottenuti sottoponendo i volontari al cold test.

Inoltre l'analisi di regressione logistica da noi effettuata sembra suggerire che alcune variabili sociodemografiche ed anamnestiche sono dei determinanti importanti nella percezione del dolore: infatti le donne, i soggetti di età più avanzata e coloro nei quali l'anamnesi rivela una storia positiva per cefalea, coliche addominali etc. sembrano denunciare una più lieve percezione del dolore.

La comparazione tra risultati ottenuti alla Syringe Pen Test e al cold test è tuttora interlocutoria, non essendo stato possibile stabilire l'esistenza di una relazione lineare tra risposta alla Syringe Pen e risposta al cold test.

Il Cold Test è risultato un metodo che necessita di ulteriori modifiche, in quanto si sono osservate da una parte difficoltà tecniche a mantenere costante la temperatura stabilita, dall'altra questa stessa temperatura si è rivelata non sufficiente ad evocare in tutti i pazienti una minima percezione dolorosa, per cui diversi sono stati i soggetti non responsivi. Infine un'altra difficoltà riscontrata riguarda la capacità dei partecipanti allo studio a comparare la percezione del freddo con quella della Syringe Pen.

Interessante è stato il riscontro di una relazione tra threshold time, stimulus time e tolleranza. Da ciò sembrerebbe che tanto più alto è il tempo di soglia tanto maggiore è la tolleranza.

Da questo studio preliminare, emerge che il syringe pen test ha delle potenzialità che vanno ulteriormente sviluppate. È certo che nel futuro sarà necessario introdurre delle modifiche sostanziali al Cold Test oltre che aumentare il numero della popolazione in esame, in modo che la potenza dei test statistici utilizzati aumenti ulteriormente.

Tuttavia dei risultati nuovi e incoraggianti sono stati ottenuti e possono costituire la via da perseguire al fine di un miglioramento continuo della qualità nel campo della valutazione e conseguentemente nel trattamento del dolore acuto post-operatorio.

BIBLIOGRAFIA

- Ahmadi S, Lippross S, Neuhuber WL, Zeilhofer HU (2002) PGE2 selectively blocks inhibitory glycinergic neurotransmission onto rat superficial dorsal horn neurons. *Nat Neurosci* 5: 34-40.
- Akopian AN, Souslova V, England S, Okuse K, Ogata. N, Ure J, Smith A, Kerr BJ, McMahon SB, Boyce S, Hill R. Stanfa. LC, Dickenson AH, Wood JN (1999) The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. *Nat Neurosci* 2: 541-548.
- Aubrun F et al. (2003) Relationships between measurement of Pain Using Visual Analog Score and Morphine Requirements during postoperative Intravenous Morphine Titration. *Anesthesiology*; 98: 1415-21.
- Baba H, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ (2001) Direct activation of rat spinal dorsal horn neurons by prostaglandin E2. *J Neurosci* 21 : 1750-1756.
- Bandell M, Story GM, Hwang SW, Viswanath V, Eid SR, Petrus MJ, Earley TJ, Patapoutian A (2004) Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron* 41: 849-857.
- Banik RK, Kozaki Y, Sato J. Gera L, Mizumura K (2001) B2 receptor-mediated enhanced bradykinin sensitivity of rat cutaneous C-fiber nociceptors during persistent inflammation. *J Neurophysiol* 86: 2727-2735.
- Bar KJ, Schurigt U, Scholze A, Segond von Banchet G, Stopfel N, Brauer R, Halbhuer KJ, Schaible HG (2004) The expression and localisation of somatostatin receptors in dorsal root ganglion neurons of normal and monoarthritic rats. *Neuroscience* 127: 197-206.
- Belmonte C, Cervero E (1996) *Neurobiology of nociceptors*. Oxford University Press, Oxford.
- Benhamou D (1998) Assessment of postoperative pain. *Ann Fr Anesth Reanim*, 17(6).
- Besson JM (1999) The neurobiology of pain. *Lancet* 353: 1610-15.
- Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, Kehlet H (2001) Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. *Pain* 90: 261-9.
- Bodian CA et al (2001) The visual analogue scale for pain: clinical significance in postoperative patients. *Anesthesiology*, 95: 1356-1361.
- Brack A, Stern C (2004) Potential links between leukocytes and antinociception. *Pain* 111: 1-2
- Breivik EK, Bjornsson GA, Skovlund E (2000). A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial. *Clin J Pain* 16(1): 22-8.

- Briggs M et al (1999) A descriptive study of the use of visual analogue scale and verbal rating scales for the assessment of postoperative pain in orthopedic patients. *J Pain Symptom Management*; 18: 438-446.
- Brock JA, McLachlan EM, Belmonte C (1998) Tetrodotoxin-resistant impulses in single nociceptor nerve terminals in guinea-pig cornea. *J Physiol* 512: 211-217.
- Campbell JN, Meyer RA (2005) Neuropathic pain: from the nociceptor to the patient. In: Merskey H, Loeser JD, Dubner R (eds) *The paths of pain 1975-2005*. IASP Press, Seattle, pp 229-242.
- Carlton SM, Coggeshall RE (2002) Inflammation-induced up-regulation of neurokinin receptors in rat glabrow skin. *Neurosci Lett* 326: 29-36.
- Carlton SM, Du J, Zhou S, Coggeshall RE (2001) Tonic control of peripheral cutaneous nociceptors by somatostatin receptors. *J Neurosci* 21: 4042-4049.
- Caterina MJ, Leffletr A, MaImberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeit KR, Koltzenburg M, Basbaum AI, Julius D (2000) Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 288: 306-313.
- Cater-Snell C et al (1997). Patient controlled analgesia and intramuscular injections: a comparison of patient's pain experience and postoperative outcomes. *J Advanced Nurs*; 6: 681-690.
- Cervero F, Laird JMA (1991) One pain or many pains? A new look at pain mechanisms. *News Physiol Sci* 6: 268-273.
- Chapman CR, Casey KL, Dubner R. et al (1985). Pain measurement: an Overview *Pain*: 22: 1-31.
- Chapman CR, Gavrin J (1999) Suffering: the contributions of persistent pain. *Lancet* 353: 2233-2237.
- Chery-Croze S (1983). Painful sensation induced by a thermal cutaneous stimulus. *Pain*; 17: 109-37.
- Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Baxter GD, Wright CC (2003) Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain* 101 259-266
- Collins SL, Moore RA, McQuay HJ (1997). The visual analogue pain intensity scale: what is the moderate pain in millimetres? *Pain*, 72: 95-97.
- Craig AD (2003) Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci* 26: 1-30.
- Craig T, Hartrich MD (2001). Letter to editor. *Clin J Pain*, 17: 104.
- Cummins TR, Black JA, Dib-Hajj SD, Waxman SG (2000) Glial-derived neurotrophic factor upregulates expression of functional SNS and NaV sodium channels and their currents in axotomized dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci* 20: 8754-8761.
- Cunha FQ, Ferreira SH (2003) Peripheral hyperalgesic cytokines. *Adv Exp Med Biol* 521: 22-39.

- Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P, Harries MH, Latcham J, Clapham C, Atkinson K, Hughes SA, Rance K, Grau E, Harper AJ, Pugh PL, Rogers DC, Bingham S, Randall A, Sheardown SA (2000) Vanilloid receptor-I is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* 405: 183-187.
- Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM (2002). Effectiveness of acute postoperative pain management. I. Evidence from published data. *Br J Anaesth*; 89: 409–23.
- Dubner R (2005) Plasticity in central nociceptive pathways. In: Merskey H, Loeser JD, Dubner R (eds) *The paths of pain 1975-2005*. IASP Press, Seattle, pp 101-115.
- Dubner R, Ruda MA (1992) Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci* 15: 96-103.
- Elliot ML (1993). Stress and ICU patients: enhancing recovery. In: *Pain stress and the immune system*. Benedetti C, McDonald JS, Liebeskind JC. Venice.
- Everill B, Kocsis JD (1999) Reduction in potassium currents in identified cutaneous afferent dorsal root ganglion neurons after axotomy. *J Neurophysiol* 82: 700-708.
- Fields HI, Heinricher MM, Masoc P (1991) Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci* 14: 219-245.
- Fields HI, Basbaum AI (1999) Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD, Melzack R (eds) *Textbook of pain*. Churchill Livingstone, London, pp 309-329.
- Fundytus ME (2001) Glutamate receptors and nociception. *CNS Drugs* 15: 9-58.
- Garcia E, Godoy-Izquierdo D, Godoy JF, Perez M, Lopez-Chicheri I (2007) Gender differences in pressure pain threshold in a repeated measures assessment. *Psychology, Health & Medicine*, 12(5): 567–579.
- Garofalo JP, Lawler C, Robinson R, Morgan M, Kenworthy-Heinige T (2006). The Role of Mood States Underlying Sex Differences in the Perception and Tolerance of Pain. *Pain Practice*, Volume 6, Issue 3: 186–196
- Gebhart GF (2004) Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev* 27: 729-737.
- Girdlera SS, Maixnerb W, Naftela HA, Stewartc PW, Moretza RL, Light KC (2005) Cigarette smoking, stress-induced analgesia and pain perception in men and women. *Pain* 114: 372–385
- Glantz SA (1998). *Statistica per discipline biomediche* Ed McGraw-Hill.
- Gold MS (2005) Molecular basis of receptors. In: Merskey H, Loeser JD, Dubner R (eds) *The paths of pain 1975-2005*. IASP Press, Seattle, pp 49-67.
- Gold MS, Traub JT (2004) Cutaneous and colonic rat DRG neurons differ with respect to both baseline and PGE₂-induced changes in passive and active electrophysiological properties. *J Neurophysiol* 91 :2524-2531.
- Good M et al (2001). Sensation and distress of pain scales: reliability, validity, and sensitivity. *J Nurs Meas*, 9(3): 219-238.

- Goodman JE, McGrath PJ, (2003) Mothers' modeling influences children's pain during a cold pressor task. *Pain* 104: 559–565
- Granot M, Lowenstein L, Yarnitsky D, Tamir A, Zimmer EZ (2003) Postcesarean Section Pain Prediction by Preoperative Experimental Pain Assessment. *Anesthesiology* 98: 1422–6
- Guan Y, Terayama R, Dubner R, Ren K (2002) Plasticity in excitatory amino acid receptor-mediated descending pain modulation after inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 300: 513–520.
- Han HC, Lee DH, Chung JM (2000) Characteristics of ectopic discharges in a rat neuropathic pain model. *Pain* 84: 253–261.
- Heinricher MM, McGaraughty S, Farr DA (1999) The role of excitatory amino acid transmission within the rostral ventromedial medulla in the antinociceptive actions of systemically administered morphine. *Pain* 81: 57–65.
- Helme RD, Gibson SJ (2001) The epidemiology of pain in elderly people. *Clin Geriatr Med*.17: 417–431.
- Heppelmann B, Pawlak M (1999) Peripheral application of cyclo-somatostatin, a somatostatin antagonist, increases the mechanosensitivity of the knee joint afferents. *Neurosci Lett* 259: 62–64.
- Herr KA, Mobily PR (1993). Comparison of selected pain assessment tools for use with the elderly. *Appl Nurs Res*; 1: 59–66.
- Hoffman MD, Lee J, Zhao H, Tsodikov A (2007). Pain perception after running a 100-mile ultramarathon. *Arch Phys Med Rehabil*; 88:1042–8.
- Hong S, Wiley JW (2005) Early painful diabetic neuropathy is associated with differential changes in the expression and function of Vanilloid receptor 1. *J Biol Chem* 280: 618–627.
- Hunt SP, Pini A, Evan G (1987) Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature* 328: 632–634.
- Jamieson S (2004) Likert scales: how to (ab)use them. *Med Educ*.38: 1217–1218.
- Janig W, Levine JD, Michaelis M (1996) Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. In: Kumazawa T, Kruger L, Mizumura K (eds) *The polymodal receptor: a gateway to pathological pain*. Progress in brain research, Vol 113. Elsevier Science, Amsterdam, pp 161–184.
- Jensen MP, Karoly P (1992) Self-report and procedures for assessing pain in adults. In *Handbook of pain assessment*. New York: Guildford Press, 135–152.
- Jensen MP, Karoly P et al (1989). The subjective experience of acute pain. *Clin J Pain*, 5: 1 53–159.
- Ji RR, Samad TA, Jin SX, SchmoII R, Woolf CJ (2002) p 38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron* 36: 57–68

- Kain ZN, Sevarino E, Alexander GM et al (2000) Preoperative anxiety and postoperative pain in women undergoing hysterectomy. A repeated-measures design. *J Psychosom Res* 49: 417–22.
- Kalkman CJ, Visser K, Moen J et al (2003). Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain* 105: 415–23.
- Keefe FJ, Williams DA (1992) *Handbook of Pain Assessment*. New York: Guilford Press, 3-14.
- Keefe FJ, Williams DA (1992) *Handbook of Pain Assessment*. New York: Guilford Press, pp 3-14.
- Keele CA (1962) Sensations aroused by chemical stimulation of the skin. The assessment of pain in man and animals. Edinburgh: Livingstone, 28-31.
- Kehlet H, Wilmore DW (2002). Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg*, 183: 630–41.
- Kehlet H, Dahl et al (1993) The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*, 77: 1048-56.
- Kendall NA (1999) Psychological approaches to the prevention of chronic pain: the low back paradigm. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 13: 545-554.
- Kenshalo DR, Bergen DC (1975). A device to measure cutaneous temperature sensitivity in humans and subhuman species. *J Appl Physiol*, 39: 1038-40.
- Khasabov SG, Rogers SD, Ghilardi JR, Pertes CM, Mantyh PW, Simone DA (2002) Spinal neurons that possess the substance P receptor are required for the development of central sensitization. *J Neurosci* 22: 9086-9098.
- Kidd BL, Urban LA (2001). Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth*; 87: 3-11.
- Kingery WS, Guo TZ, Davies ME, Limbird L, Maze M (2000) The alpha (2A) adrenoceptor and the sympathetic postganglionic neuron contribute to the development of neuropathic heat hyperalgesia in mice. *Pain* 85: 345-358.
- Klede M, Handwerker HO, Schmelz M (2003) Central origin of secondary mechanical hyperalgesia. *J Neurophysiol* 90: 353-359.
- Kosambi DD (1967). Living prehistory in India, *Sci Amer*, 216: 105-120.
- Kowalczyk WJ, Evans SM, Bisaga A, Sullivan MA, Comer SD (2006) Sex Differences and Hormonal Influences on Response to Cold Pressor Pain in Humans. *The Journal of Pain*, Vol 7, No 3: pp 151-160
- Mitchell LA, MacDonald RAR, Brodie EE (2004) Temperature and the Cold Pressor Test . *The Journal of Pain*, Vol 5, No 4: pp 233-238
- Laird JMA, Bennett GJ (1993) An electrophysiological study of dorsal horn neurons in the spinal cord of rats with an experimental peripheral neuropathy. *J Neurophysiol* 69: 2072-2085.
- Larivière M, Goffaux P, Marchand S, Julien N (2007). Changes in Pain Perception and Descending Inhibitory Controls Start at Middle Age in Healthy Adults. *Clin J Pain*, Volume 23, Number 6.

- Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM (1979a) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurons in the rat. *Pain* 6: 283-304.
- Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM (1979b) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain* 6: 305-327.
- Lee DH, Liu X, Kim HT, Chung K, Chung JM (1999) Receptor subtype mediating the adrenergic sensitivity of pain behavior and ectopic discharges in neuropathic Lewis rats. *J Neurophysiol* 81: 2226-2233.
- Lehmann KA (1993). Intravenous patient controlled analgesia: postoperative pain management and research. In *Advances in pain therapy II*. Springer Verlag.; 65-93.
- Liang YF, Haake B, Reeh PW (2001) Sustained sensitization and recruitment of cutaneous nociceptors by bradykinin and a novel theory of its excitatory action. *J Physiol* 532: 229-239.
- Littman GS et al (1985). Reassessment of verbal and visual analogue ratings in analgesic studies. *Clin Pharm Therapy*, 38: 16-23.
- Liu CN, Michaelis M, Amir R, Devor M (2000) Spinal nerve injury enhances subthreshold membrane potential oscillations in DRG neurons: relation to neuropathic pain. *J Neurophysiol* 84:205-215.
- Loeser JD, Melzack R (1999) Pain: An overview. *Lancet* 353:1607–9
- Lynn B (1996) Neurogenic inflammation caused by cutaneous polymodal receptors. *Prog Brain Res* 113: 361-368.
- Mannaioni PF, Maresca M, Novelli GP, Procacci e Zoppi (1991). *Capire e trattare il dolore*. Excerpta Medica.
- Marchand F, Perretti M, McMahon SB (2005) Role of the immune system in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 6: 521-532.
- Mather L, Mackie J. The incidence of postoperative pain in children. *Pain* 1983; 15:271-82.
- McCleskey EW, Gold MS (1999) Ion channels of nociception. *Annu Rev Physiol* 61: 835-856.
- Melzack R (1987). The short form McGill Pain Questionnaire. *Pain*; 30: 191-197.
- Melzack R, Wall PD (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*; 150: 971-979.
- Mendell LM, Wall PD (1965) Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Nature* 206: 97-99.
- Menetr y D, Gannon JD, Levine JD, Basbaum AI (1989) Expression of c-fos protein in interneurons and projection neurons of the rat spinal cord in response to noxious somatic, articular and visceral stimulation. *J Comp Neurol* 285: 177-195.

- Mense S (1993) Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain* 54: 241-289.
- Michaelis M, Vogel C, Blenk KH, Arnarson A, Janig W (1998) Inflammatory mediators sensitize acutely axtomized nerve fibres to mechanical stimulation in the rat. *J Neurosci* 18: 7581-7537.
- Millan MJ (1999) The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 57: 1-164.
- Mitchell LA, MacDonald RAR., Brodie EE (2006) A comparison of the effects of preferred music, arithmetic and humour on cold pressor pain. *European Journal of Pain* 10: 343-351.
- Moiraghi F, Tiengo M (1989). Il dolore fra scienza e filosofia: le radici teoriche di un'esperienza scientifica. *Seminari sul dolore*, Vol. 1. Centro studi sull'analgesia, Università degli Studi di Milano.
- Moon DE, Lee DH, Han HC, Xie J, Coggeshall RE, Chung JM (1999) Adrenergic sensitivity of the sensory receptors modulating mechanical allodynia in a rat neuropathic pain model. *Pain* 80: 589-595.
- Morin C, Lund JP, Villarroel T et al (2000). Differences between the sexes in post-surgical pain. *Pain* 85: 79-85.
- Myles et al (1999). The pain visual analogue scale: is it linear or nonlinear? *Anesth Analg* 89: 1517-1529.
- Nicosia F, Zappi L, Villani L et al (1990). PCA as a method for the assessment of postoperative pain relief. *Pain* S5: 141.
- Nielsen PR, Nørgaard L, Rasmussen S, Kehlet H (2007) Prediction of post-operative pain by an electrical pain stimulus. *Acta Anaesthesiol Scand* 51: 582-586
- Obreja O, Rathee PK, Lips KS, Distler C, Kress M (2002) IL-1 β potentiates heat-activated currents in rat sensory neurons: involvement of IL-1 RI, tyrosine kinase, and protein kinase C. *FASEB J* 16: 1497-1503.
- Orstavik K, Weidner C, Schmidt R, Schmelz M, Hilliges M, Iorum E, Handwerker H, Torebjork HE (2003) Pathological C-fibres in patients with a chronic painful condition. *Brain* 126: 567-578.
- Ossipov MR, Porreca F (2005) Descending modulation of pain. In: Merskey H, Loeser JD, Dubner R (eds) *The paths of pain 1975-2005*. IASP Press, Seattle, pp 117-130.
- Palacek J, Dougherty PM, Kim SH, Paleckova V, Lekan V, Chung JM, Carlton SM, Willis WD (1992a) Responses of spinothalamic tract neurons to mechanical and thermal stimuli in an experimental model of peripheral neuropathy in primates. *J Neurophysiol* 68: 1951- 1966.
- Palacek J, Paleckova V, Dougherty PM, Carlton SM, Willis WS (1992b) Responses of spinothalamic tract cells to mechanical and thermal stimulation of skin in rats with experimental peripheral neuropathy. *J Neurophysiol* 67: 1562-1573.
- Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V (2003) ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. *Nat Rev Neurosci* 4: 529-539.

- Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, Earley TJ, Dragoni I, McIntyre P, Bevan S, Patapoutian A (2002) A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell* 108: 705-715.
- Pell G. (2005) Use and misuse of Likert scales. *Med Educ* 39: 970-971.
- Polgar E, Gray S, Riddell JS, Todd AJ (2004) Lack of evidence for significant neuronal loss in laminae I-III of the spinal dorsal horn of the rat in the chronic constriction injury model. *Pain* 111: 144-150.
- Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF (2002) Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci* 25: 319-325.
- Price DD et al. (1987) Sensory-affective relationships among different types of clinical and experimental pain. *Pain*, 28: 297-307.
- Price DD, Greenspan JD, Dubner R (2003) Neurons involved in the exteroceptive function of pain. *Pain* 106: 215-219.
- Price DD, Mao J, Coghill RC, d'Avella D, Cicciarello R, Fiori MG, Mayer DJ, Hayes RL (1991) Regional changes in spinal cord glucose metabolism in a rat model of painful neuropathy. *Brain Res* 564: 314-318.
- Purcell-Jones G, Dorman F, Sumner E (1988). Paediatric anaesthetist perception of natal and infant pain. *Pain* 33: 181-7.
- Rainville P, Viet Huynh Bao Q, Chrétien P (2005) Pain-related emotions modulate experimental pain perception and autonomic responses. *Pain* 118: 306–318.
- Randic M, Jiang MC, Cerne R (1993) Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *J Neurosci* 13: 5228-5241.
- Rashid MH, Inoue M, Bakoshi S, Ueda H (2003) Increased expression of vanilloid receptor 1 on myelinated primary afferent neurons contributes to the antihyperalgesic effect of capsaicin cream in diabetic neuropathic pain in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 306: 709-717
- Ringkamp M, Peng B, Wu G, Hartke TV, Campbell JN, Meyer RA (2001) Capsaicin responses in heat-sensitive and heat-insensitive A-fiber nociceptors. *J Neurosci* 21: 4460-4468
- Kozol RA, Voytovich A (2007). Misinterpretation of the Fifth Vital Sign Commentary. *Arch Surg* 142: 417-19.
- Robinson ME, Wise EA (2004) Prior Pain Experience: Influence on the Observation of Experimental Pain in Men and Women. *The Journal of Pain*, 5: 264-269.
- Robinson ME, Gagnon CM, Riley JL, Price DD (2003). Altering Gender Role Expectations: Effects on Pain Tolerance, Pain Threshold, and Pain Ratings. *The Journal of Pain*, 4: 284–288.
- Rotton J, Shats M (1996). Effects of state humour, expectancies and choice on post-surgical mood and self medication: a field experiment. *J Appl Soc Psychol* 26(20): 1775–94.
- Russo CM, Brose WG (1998) Chronic pain. *Annu Rev Med* 49: 123-133.

- Rygh LJ, Svendsen F, Hole K, Tjolsen A (1999) Natural noxious stimulation can induce long-term increase of spinal nociceptive responses. *Pain* 82: 305-310
- Sandkuhler J, Liu X (1998) Induction of long-term potentiation at spinal synapses by noxious stimulation or nerve injury. *Eur J Neurosci* 10: 2476-2480
- Schadrack J, Neto FL, Ableitner A, Castro-Lopes JM, Willoch F, Bartenstein B, Zieglerberger W, Tolle TR (1999) Metabolic activity changes in the rat spinal cord during adjuvant monoarthritis. *Neuroscience* 94: 595-605
- Schaible HG (2005) Basic mechanisms of deep somatic tissue. In: McMahon SB, Kohznborg M (eds) *Textbook of pain*. Elsevier, London, pp 621-633
- Schaible HG, Del Rosso A, Matucci-Cerinic M (2005) Neurogenic aspects of inflammation. *Rheum Dis Clin North Am* 31: 77-101
- Schaible HG, Grubb BD (1993) Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain* 55: 5-54
- Schaible HG, Richter F (2004) Pathophysiology of pain. *Langenbecks Arch Surg* 389: 237-243
- Schaible HG, Schmidt RF (1988) Time course of mechanosensitivity changes in articular afferents during a developing experimental arthritis. *J Neurophysiol* 60: 2180-2195
- Segond von Banchet G, Petrow PK, Brauer R, Schaible HG (2000) Monoarticular antigen-induced arthritis leads to pronounced bilateral upregulation of the expression of neurokinin 1 and bradykinin 2 receptors in dorsal root ganglion neurons of rats. *Arthritis Res* 2: 424-427
- Sivilotti LG, Thompson SWN, Woolf CJ (1993) The rate of rise of the cumulative depolarization evoked by repetitive stimulation of small-calibre afferents is a predictor of action potential windup in rat spinal neurons in vitro. *J Neurophysiol* 69: 1621-1631
- Söderberg K, Sundström Poromaa I, Nyberg S, Bäckström T, Nordh E (2006) Psychophysically Determined. Thresholds for Thermal Perception and Pain Perception in Healthy Women Across the Menstrual Cycle. *Clin J Pain* 22: 610-616.
- Sommer C, Schroder JM (1995) HLA-DR expression in peripheral neuropathies: the role of Schwann cells, resident and hematogenous macrophages, and endoneurial fibroblasts. *Acta Neuropathol (Berl)* 89: 63-71
- Stening K, Eriksson O, Wahren O, Berg G, Hammar M, Blomqvist A (2007). Pain sensations to the cold pressor test in normally menstruating women: comparison with men and relation to menstrual phase and serum sex steroid levels. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293: 1711-1716.
- Sugiura Y, Terui N, Hosoya Y (1989) Difference in the distribution of central terminals between visceral and somatic unmyelinated (C) primary afferent fibres. *J Neurophysiol* 62: 834-840
- Sutherland SP, Benson CJ, Adelman JP, McCleskey EW (2001) Acid-sensing ion channel 3 matches the acid-gated current in cardiac ischemia-sensing neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 711-716

- Suzuki R, Morcuende S, Webber M, Hunt SP, Dickenson AH (2002) Superficial NK1-expressing neurons control spinal excitability through activation of descending pathways. *Nat Neurosci* 5: 1319-1326
- Tiengo M. Il dolore: percezione, cognizione ed emozione. Milano 1994
- Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AKP (1999) The cortical representation of pain. *Pain* 79: 105-111
- Turk DC, Meichenbaum D (1989). Textbook of Pain, 2 ed. London: Churchill Livingstone, 1001-1009.
- Urban L, Thompson SWN, Dray A (1994) Modulation of spinal excitability: cooperation between neurokinin and excitatory amino acid transmitters. *Trends Neurosci* 17: 432-438
- Urban MO, Gebhart GF (1999) Supraspinal contributions to hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 7687-7692
- Vanegas H, Schaible HG (2000) Effects of antagonists to high-threshold calcium channels upon spinal mechanisms of pain, hyperalgesia and allodynia. *Pain* 85: 9-18
- Vanegas H, Schaible HG (2004) Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Rev* 46: 295-309
- Vanegas H, Schaible HG (2001) Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Prog Neurobiol* 64: 327-363
- Villemure C, Bushnell MC (2002) Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain* 95: 195-199.
- Vogt BA (2005) Pain and emotion. Interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 6: 533-544 .
- Walsh TD (1984). Practical problems in pain measurements. *Pain*, 19: 96-9
- Watkins LR, Maier SF (2005) Glia and pain: past, present and future. In: Merskey H, Loeser JD, Dubner R (eds) *The paths of pain 1975-2005*. IASP Press, Seattle, pp 165-175
- Weidner C, Schmelz M, Schmidt R, Hansson B, Handwerker HO, Torebjork HE (1999) Functional attributes discriminating mechano-insensitive and mechano-responsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci* 19: 10184-10190
- Williams ACdC et al (2000). Simple pain rating scales hide complex idiosyncratic meanings. *Pain*, 85: 457-463;
- Williams et Al (1968) Psychophysiological responses to anesthesia and operation. *Jama* 203: 415-7.
- Williams S, Ean GL, Hunt SP (1990) Changing pattern of c-fos induction following thermal cutaneous stimulation in the rat. *Neuroscience* 36: 73-81
- Willis WD (2005) Physiology and anatomy of the spinal cord pain system. In: Merskey H, Loeser JD, Dubner R (eds) *The paths of pain 1975-2005*. IASP Press, Seattle, pp 85-100

- Willis WD, Coggeshall RE (2004) Sensory mechanisms of the spinal cord, 3rd edn. Kluwer Academic/Plenum Publishers New York
- Wilson-Gerwing TD, Dmyterko MV, Zochodne DW, Johnston JM, Verge VM (2005) Neurotrophin-3 suppresses thermal hyperalgesia associated with neuropathic pain and attenuates transient receptor potential vanilloid receptor-1 expression in adult sensory neurons. *J Neurosci* 25: 758-767
- Woolf CJ, Salter MW (2000) Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 288: 1765-1768
- Wu G, Ringkamp M, Hartke TV, Murinson BB, Campbell JN, Griffin JW, Meyer RA (2001) Early onset of spontaneous activity in uninjured C-fiber nociceptors after injury to neighbouring nerve fibers. *Neurosci* 21 RC 140: 1-5
- Zucchi PL (1995). *Compendio di semantica del dolore*. Istituto per lo studio e la terapia del dolore. Firenze.